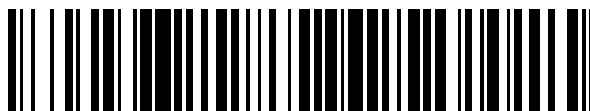


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 234**

51 Int. Cl.:

C07D 209/20 (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01)
C07D 209/22 (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2011** **PCT/US2011/030263**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011** **WO11126821**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2011** **E 11766447 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018** **EP 2552887**

54 Título: **Compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo**

30 Prioridad:

29.03.2010 US 318715 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2019

73 Titular/es:

TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY (33.3%)
250 Wu-Hsing Street
Taipei 110 , TW;
OHIO STATE UNIVERSITY (33.3%) y
NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY (33.3%)

72 Inventor/es:

CHEN, CHING-SHIH;
LIU, JING-PING;
LIU, HSING-JIN;
HUNG, KUO-SHENG;
SHAN, PEI-WEN;
CHIU, WEN-TA y
TENG, CHE-MING

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 707 234 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

Compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo

5 Solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense 61/318.715.

Antecedentes

10

Las histona deacetilasas (HDAC en inglés) son una clase de enzimas que regulan la acetilación de las histonas y, por tanto, regulan la expresión de genes. Se sabe que los inhibidores de las HDAC inducen la detención del crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis en células tumorales. Por tanto, han atraído una gran atención como agentes anticancerígenos potentes. Véase, por ejemplo, Lu *et al.*, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5530-5535; Kulp *et al.*, *Clin. Cancer Res.* **2006**, 12, 5199-5206; y Ryan *et al.*, *J. Clin. Oncol.* **2005**, 23, 3912-3922.

15

20

A través de MAHBOOBI, SIAVOSH *ET AL.*: "2-Aroylindoles and 2-Aroylbenzofurans with N-Hydroxyacrylamide Substructures as a Novel Series of Rationally Designed histone Deacetylase Inhibitors", *J. MED. CHEM.*, vol. 50, 2007, páginas 4405-4418, se conoce un compuesto de alguna manera similar a la Fórmula (I) a continuación. Sin embargo, el compuesto de Fórmula (I) a continuación difiere del compuesto conocido a partir del presente documento en al menos uno de los sustituyentes. Este documento considera que la sustitución de un grupo aroilo en la posición C2 del anillo de indol es obligatoria.

25

Esto también es válido para el compuesto conocido del documento EP 1 990 335 A1. Este documento considera que la sustitución del anillo de indol con un grupo carboxi, un grupo alquilo inferior sustituido con carboxi o un grupo alquenilo inferior sustituido con carboxi es obligatoria.

30

El documento WO 2008/060721 A1 desvela compuestos de indol/indolina anticancerígenos similares que tienen un grupo -C(=O)NHOH en la posición C5, que corresponde a R₄ de Fórmula (I) y H en la posición C2. Sin embargo, el presente documento no tiene ningún grupo arilsulfonilo (SO₂R_a) en la posición N1.

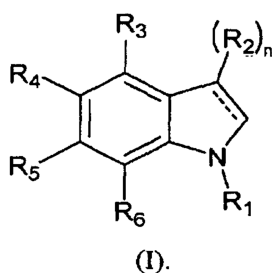
Sumario

35

La presente invención se basa en el descubrimiento inesperado de que determinados compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo son inhibidores de las HDAC y tienen una actividad anticancerígena potente. Por tanto, la presente invención se refiere a compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo y su uso en el tratamiento del cáncer.

40

En un aspecto, la presente invención presenta un compuesto de hidroxamato de indolilo o indolinilo de Fórmula (I):



45

En esta fórmula, ---- es un enlace sencillo o un enlace doble; n es 0, 1, o 2; R₁ es SO₂R_a, en la que R_a es arilo o heteroarilo; y R₂ es H, alquilo, NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d o C(O)NR_cR_d, en la que cada uno de R_c y R_d, independientemente, es H o hidroxilo; cada uno de R₃, R₄, R₅ y R₆, independientemente, es H, alquilo, CH=CH-C(O)NR_cR_d, NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d o C(O)NR_cR_d, en la que uno de R_c y R_d es H y el otro es hidroxilo; siempre que uno de R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tenga las siguientes definiciones: R₂ es NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d; o R₃, R₅ y R₆ es, independientemente, CH=CH-C(O)NR_cR_d o NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d, o R₄ es C(O)NHOH, CH=CH-C(O)NR_cR_d o NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d.

50

55

Un subconjunto de los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo descritos anteriormente incluye aquellos en los que R₄ es CH=CH-C(O)NR_cR_d o NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d. En estos compuestos, R₄ puede ser C(O)NHOH, CH=CH-C(O)NHOH o NHC(O)-CH=CH-C(O)NHOH; R₁ es SO₂R_a, R_a es arilo o heteroarilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxilo, amino, ciano o nitro); o al menos uno de R₂, R₃, R₅ y R₆ es CH=CH-C(O)NR_cR_d o NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d (por ejemplo, CH=CH-C(O)NHOH o NHC(O)-CH=CH-C(O)NHOH).

El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que contiene, a menos que se

indique de otra manera, 1-20 átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₁₀). Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo y *t*-butilo. El término "alquenilo" se refiere a un hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que contiene 2-20 átomos de carbono (por ejemplo, C₂-C₁₀) y uno o más enlaces dobles. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, propenilo, alilo y 1,4-butadienilo.

- 5 El término "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que contiene 2-20 átomos de carbono (por ejemplo, C₂-C₁₀) y uno o más enlaces triples. Los ejemplos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 1- y 2-butinilo y 1-metil-2-butinilo. El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. El término "amino" se refiere a NH₂, alquilamino o arilamino. El término "alquilamino" se refiere a un radical de -N(R)-alquilo en el que R puede ser H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo o heteroarilo.

- 15 El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo saturado monovalente que tiene de 3 a 30 átomos de carbono (por ejemplo, C₃-C₁₂). Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1,4-ciclohexileno, cicloheptilo, ciclooctilo y adamantilo. El término "cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo no aromático monovalente que tiene de 3 a 30 carbonos (por ejemplo, C₃-C₁₂) y uno o más enlaces dobles. Los ejemplos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico de 5-8 elementos, bicíclico de 8-12 elementos o tricíclico de 11-14 elementos no aromático monovalente que tiene uno o más heteroátomos (tales como O, N, S o Se). Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo y tetrahidrofuranilo. El término "heterocicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico de 5-8 elementos, bicíclico de 8-12 elementos o tricíclico de 11-14 elementos no aromático monovalente que tiene uno o más heteroátomos (tales como O, N, S o Se) y uno o más enlaces dobles.

- 25 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 6 carbonos, bicíclico de 10 carbonos o tricíclico de 14 carbonos monovalente. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo y antracenilo. El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico de 5-8 elementos, bicíclico de 8-12 elementos o tricíclico de 11-14 elementos aromático monovalente que tiene uno o más heteroátomos (tales como O, N, S o Se). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, furilo, imidazolilo, benzimidazolilo, pirimidinilo, tienilo, quinolinilo, indolilo, tetrazol y tiazolilo.

- El alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, amino, arilo y heteroarilo mencionados anteriormente incluyen tanto restos sustituidos como no sustituidos. Los posibles sustituyentes en amino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilo y heteroarilo incluyen, pero sin limitación, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, cicloalquenilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, heterocicloalquenilo C₁-C₂₀, alcoxi C₁-C₁₀, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino, alquilamino C₁-C₁₀, arilamino, hidroxilo, halo, oxo (O=), tioxo (S=), tio, sililo, alquiltio C₁-C₁₀, ariltio, alquilsulfonilo C₁-C₁₀, arilsulfonilo, acilamino, aminoácido, aminotioácido, amidino, mercapto, amido, tioureido, tiocianato, sulfonamido, guanidina, ureido, ciano, nitro, acilo, tioácido, aciloxi, carbamido, carbamilo (-C(O)NH₂), carboxilo (-COOH) y éster carboxílico. Por otro lado, los posibles sustituyentes en alquilo, alquenilo o alquinilo incluyen todos los sustituyentes citados anteriormente, excepto alquilo C₁-C₁₀. El cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo y heteroarilo también se pueden condensar entre sí.

- 45 Los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo descritos en el presente documento incluyen los propios compuestos, así como sus sales y sus solvatos, cuando proceda. Una sal, por ejemplo, se puede formar entre un anión y un grupo positivamente cargado (por ejemplo, amino) en un compuesto de hidroxamato de indolilo o indolinilo. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalenosulfonato y acetato. Asimismo, una sal también se puede formar entre un catión y un grupo negativamente cargado (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto de hidroxamato de indolilo o indolinilo. Los cationes adecuados incluyen ion de sodio, ion de potasio, ion de magnesio, ion de calcio y un catión de amonio, tal como ion de tetrametilamonio. Los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo también incluyen aquellas sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario.

- 55 Dentro del alcance de la presente invención también se encuentra una composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo descritos anteriormente para su uso en el tratamiento del cáncer, así como este uso terapéutico y el uso de los compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

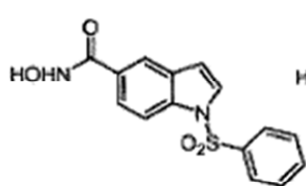
- 60 Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la descripción a continuación. Otras características, objetivos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

Descripción detallada

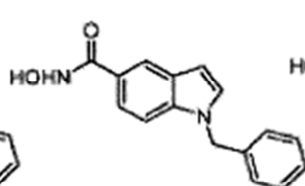
65

A continuación, se muestran los compuestos a modo de ejemplo descritos en el presente documento:

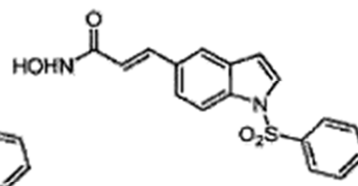
(* - compuesto de referencia)



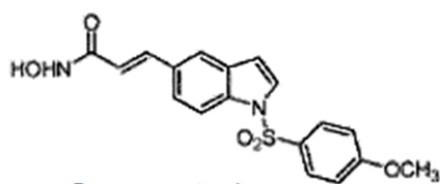
Compuesto 1



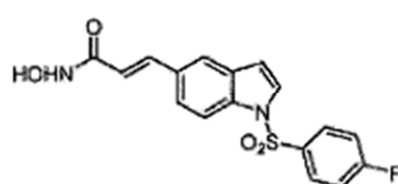
Compuesto 2*



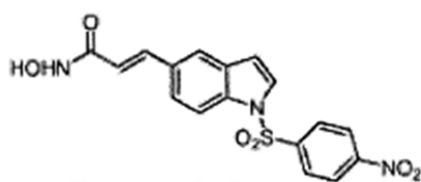
Compuesto 3



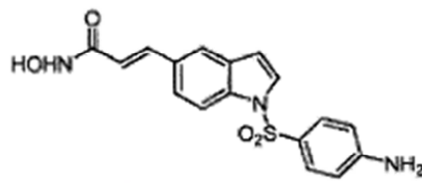
Compuesto 4



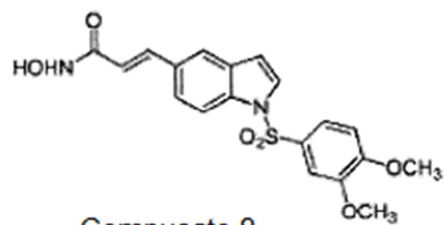
Compuesto 5



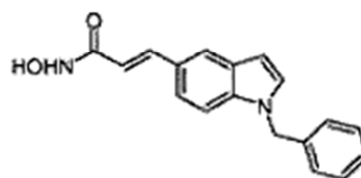
Compuesto 6



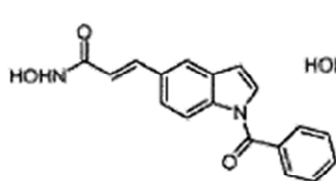
Compuesto 7



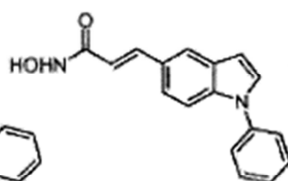
Compuesto 8



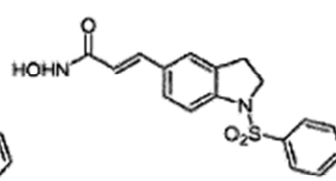
Compuesto 9*



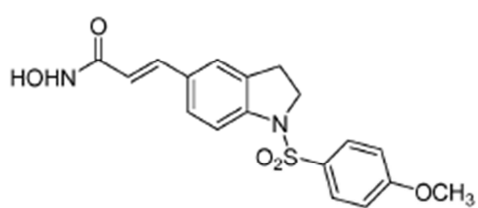
Compuesto 10*



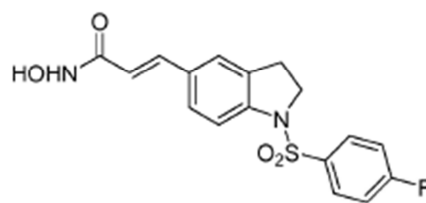
Compuesto 11*



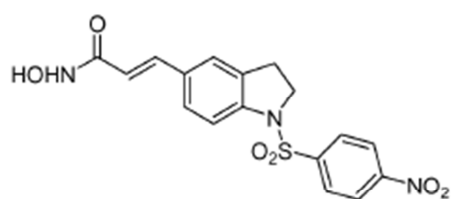
Compuesto 12



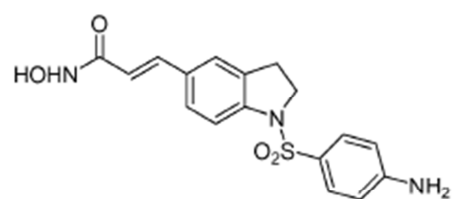
Compuesto 13



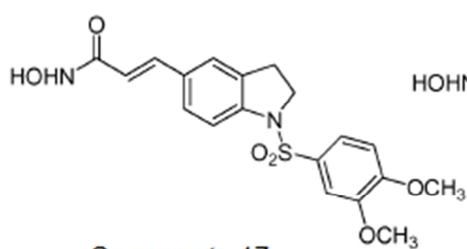
Compuesto 14



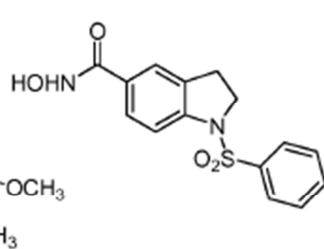
Compuesto 15



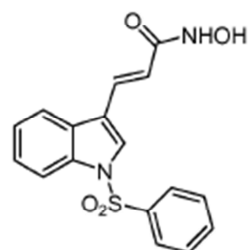
Compuesto 16



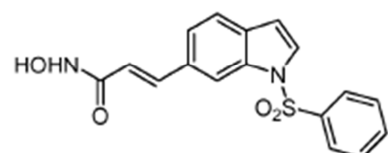
Compuesto 17



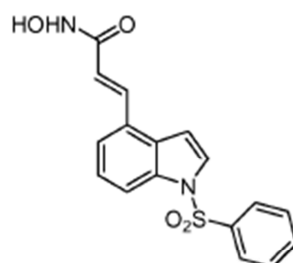
Compuesto 18



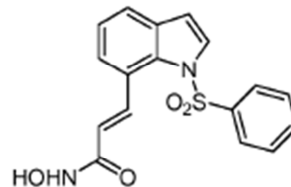
Compuesto 19



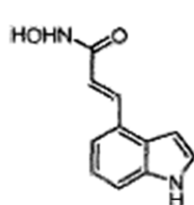
Compuesto 20



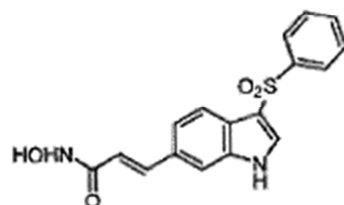
Compuesto 21



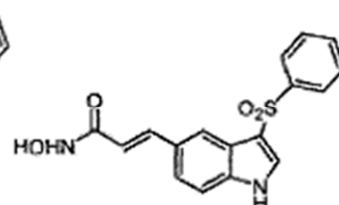
Compuesto 22



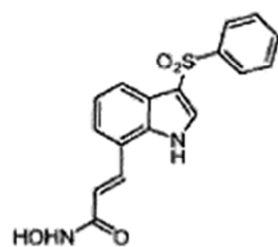
Compuesto 23*



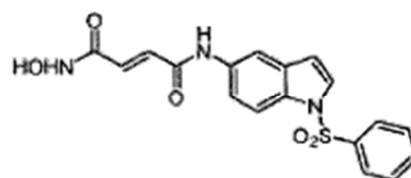
Compuesto 24*



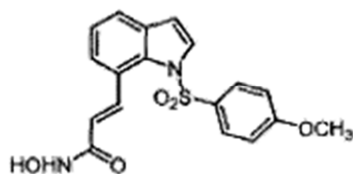
Compuesto 25*



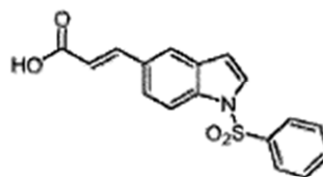
Compuesto 26*



Compuesto 27



Compuesto 28



Compuesto 29*

Los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo descritos en el presente documento se pueden preparar mediante transformaciones químicas convencionales (incluyendo metodologías de grupos protectores), por ejemplo, aquellas descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed., John Wiley e Hijos (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley e Hijos (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley e Hijos (1995) y sus posteriores ediciones.

Un compuesto de hidroxamato de indolilo o indolinilo sintetizado de este modo se puede purificar adicionalmente mediante cromatografía en columna ultrarrápida, cromatografía líquida de alto rendimiento, cristalización o cualquier otro método adecuado.

Los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo mencionados en el presente documento pueden contener un enlace doble no aromático y uno o más centros asimétricos. Por tanto, estos se pueden producir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales, mezclas diastereoméricas y formas cis- o trans- isoméricas. Se contemplan todas de tales formas isoméricas.

También dentro del alcance de la presente invención se encuentra una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere a la administración de un compuesto de hidroxamato de indolilo o indolinilo a un sujeto que tiene cáncer o tiene un síntoma de o una predisposición hacia el mismo, con el propósito de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, recuperar, mejorar, modificar o reducir el riesgo del trastorno, los síntomas de o la predisposición hacia el cáncer. El término "una cantidad eficaz" se refiere a la cantidad del agente activo que se requiere para conferir el efecto terapéutico deseado en el sujeto. Las cantidades eficaces pueden variar, tal como reconocen aquellos expertos en la materia, dependiendo de la vía de administración, el uso de excipientes y la posibilidad del uso conjunto con otros agentes.

El cáncer que se puede someter a tratamiento mediante los métodos de la invención incluye tanto tumores sólidos como tumores hematológicos de diversos órganos. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen cáncer de páncreas; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, incluyendo cáncer de próstata dependiente de andrógenos e independiente de andrógenos; cáncer renal, incluyendo, por ejemplo, carcinoma de células renales metastásico; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón, incluyendo, por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma bronquioloalveolar (BAC en inglés) y adenocarcinoma del pulmón; cáncer de ovario, incluyendo, por ejemplo, cáncer epitelial progresivo o peritoneal primario; cáncer de cuello uterino; cáncer gástrico; cáncer de esófago; cáncer de cabeza y cuello, incluyendo, por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; melanoma; cáncer neuroendocrino, incluyendo tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores cerebrales, incluyendo, por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto y astrocitoma anaplásico adulto; cáncer de hueso; y sarcoma de tejidos blandos. Los ejemplos de neoplasia maligna hematológica incluyen leucemia mieloide aguda (AML en inglés); leucemia mielógena crónica (LMC en inglés), incluyendo CML acelerada y CML en fase blástica (CML-BP en inglés); leucemia linfoblástica aguda (LLA); leucemia linfocítica crónica (LLC); enfermedad de Hodgkin (HD en inglés); linfoma no de Hodgkin (LNH), incluyendo linfoma folicular y linfoma de células del manto; linfoma de linfocitos B; linfoma de linfocitos T; mieloma múltiple (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndrome mielodisplásico (SMD), incluyendo anemia refractaria (AR), anemia refractaria con sideroblastos anillados (RARS en inglés), anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB en inglés) y RAEB en transformación (RAEB-T en inglés); y síndrome mieloproliferativo.

A fin de poner en práctica el método de la presente invención, la composición farmacéutica descrita anteriormente se puede administrar por vía oral, por vía parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral", tal como se usa en el presente documento, incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Una composición inyectable estéril, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril, se puede

formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectantes (tales como Tween 80) y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión (por ejemplo, mono o diglicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga o carboximetil celulosa o agentes de dispersión similares. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como el Tween o el Span, u otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad similares que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas u otras farmacéuticamente aceptables también se pueden usar para los fines de formulación.

Una composición para administración oral puede ser cualquier forma de dosificación oralmente aceptable entre las que se incluyen, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones.

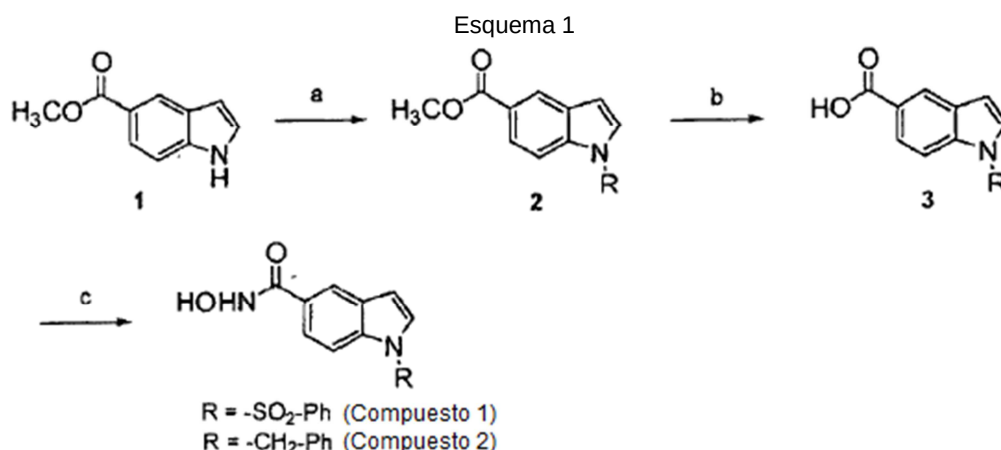
En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden normalmente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando las suspensiones o emulsiones acuosas se administran por vía oral, el principio activo se puede suspender o disolver en una fase oleosa en combinación con agentes de emulsión o suspensión. Si se desea, se pueden añadir determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes. Se puede preparar una composición de inhalación o de aerosol nasal de acuerdo con las técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica. Una composición que contiene un compuesto de hidroxamato de indolilo o indolinilo también se puede administrar en forma de supositorios para administración rectal.

El vehículo en la composición farmacéutica debe ser "aceptable" en el sentido de que es compatible con el principio activo de la formulación (y, preferentemente, capaz de estabilizarlo) y no perjudicial para el sujeto a tratar. Uno o más agentes de solubilización (por ejemplo, ciclodextrinas) que forman complejos más solubles con los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo activos se pueden utilizar como vehículos farmacéuticos para la administración de los compuestos activos. Los ejemplos de otros vehículos incluyen dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y D&C de color amarillo n.º 10.

Los ensayos *in vitro* adecuados se pueden usar para evaluar preliminarmente la eficacia de los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo en actividades anticancerígenas, tales como la inhibición del crecimiento de células tumorales. Los compuestos se pueden examinar adicionalmente para determinar su eficacia en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto a un animal (por ejemplo, un modelo de ratón) que tiene cáncer y después se evalúan sus efectos terapéuticos. Basándose en los resultados, también se puede determinar un intervalo de dosificación y una vía de administración adecuados.

Sin una elaboración adicional, se cree que la descripción anterior ha permitido de manera adecuada la presente invención. Por lo tanto, los siguientes ejemplos han de interpretarse como meramente ilustrativos y no limitativos del resto de la divulgación de ninguna manera.

Ejemplo 1: Síntesis de hidroxamida de ácido 1-bencenosulfonil-1H-indol-5-carboxílico (Compuesto 1)



El Compuesto 1 se sintetizó mediante la vía mostrada en el Esquema 1 anterior (reactivos y condiciones: a) cloruro de bencilo o cloruro de bencenosulfonilo, *t*-BuOK, KI, DMF; b) LiOH 1 M (ac), dioxano; c) (i) NH₂OTHP, PyBOP, NEt₃, DMF, ta; (ii) TFA, MeOH, ta).

- 5 **Metil éster de ácido 1-bencenosulfonil-1H-indol-5-carboxílico (2):** Después de una suspensión de indol-5-carboxilato de metilo (**1**) (0,30 g, 1,71 mmol), se agitaron TBAHS (0,19 g, 0,26 mmol) y KOH (0,19 g, 3,42 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) durante 20 min, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,32 ml, 2,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, antes de inactivarse con agua, y se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo de color amarillo.

15 **Ácido 1-bencenosulfonil-1H-indol-5-carboxílico (3):** Se añadió una solución acuosa de LiOH 1 M (3,87 ml, 3,87 mmol) a una solución de producto en bruto **2** en dioxano (15 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche y, después, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua. Después, el HCl concentrado se añadió en la solución para alcanzar un pH <7 para dar una precipitación, que se secó al vacío para obtener **3** (0,38 g) como sólido de color blanco, con un rendimiento del 74 %. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 6,83 (d, *J* = 3,70 Hz, 1H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,72 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,63 Hz, 2H), 7,97 (dd, *J* = 8,83, 1,49 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,86 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 0,82 Hz, 1H).

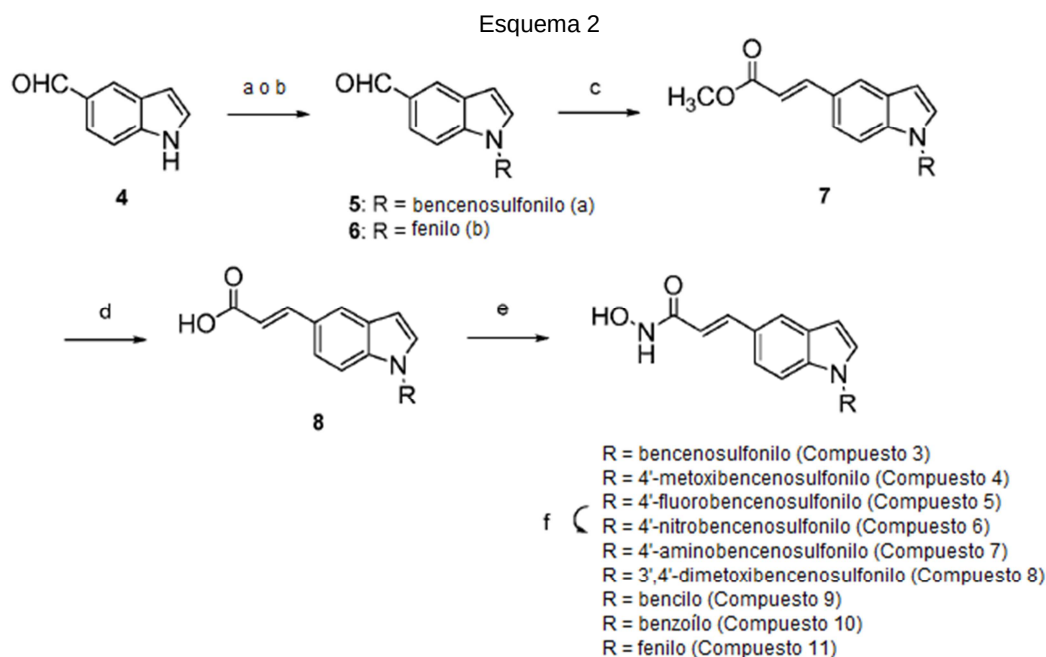
20 **Hidroxiamida de ácido 1-bencenosulfonil-1H-indol-5-carboxílico (Compuesto 1):** Se añadió NH₂OTHP (0,08 g, 0,72 mmol) a una solución de **3** (0,18 g, 0,60 mmol), PyBOP (0,33 g, 0,63 mmol) y trietilamina (0,20 ml, 1,43 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, antes de inactivarse con agua, y se extrajo con EtOAc (15 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂: CH₃OH = 30 : 1 : 1 % de NH₃(ac)) para dar un sólido de color blanco, que se sometió a tratamiento con TFA (1,70 ml, 22,89 mmol) en presencia de CH₃OH (31 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de concentrarse a presión reducida para dar un residuo de color blanco. El residuo se recrystalizó con CH₃OH para obtener el Compuesto 1 (0,10 g). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 6,80 (d, *J* = 3,65 Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,72 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,52 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,52 Hz, 2H), 7,94-7,97 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H); HRMS (EI) para C₁₅H₁₂N₂O₄S (M⁺): calc., 316,0518; observado, 316,0518.

Ejemplo de referencia 2: Síntesis de hidroxiamida de ácido 1-bencil-1H-indol-5-carboxílico (Compuesto 2)

El Compuesto 2 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

35 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 5,40 (s, 2H), 6,60 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,50 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H). EM (EI) *m/z*: 266. HRMS (EI) para C₁₆H₁₄N₂O₂ (M⁺): calc., 266,1055; observado, 266,1057.

40 **Ejemplo 3:** Síntesis de 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 3)



El Compuesto 3 se sintetizó mediante la vía mostrada en el Esquema 2 anterior (reactivos y condiciones: a) cloruro de bencilo, cloruro de benzoílo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo, cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo o cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo, t-BuOK, KI, DMF; b) 4-yodobenceno, K₂CO₃, CuO, DMF; c) Ph₃P = CH-COOCH₃, CH₂Cl₂; d) LiOH 1 M (ac), dioxano; e) (i) NH₂OTHP, PyBOP, NEt₃, DMF; (ii) TFA, MeOH; f) Fe, NH₄Cl, Isopropanol, H₂O).

1-bencenosulfonil-1H-indol-5-carbaldehído (5): Después de una suspensión de indol-5-carboxilato de metilo (**4**) (1,00 g, 6,89 mmol), se agitaron bisulfato de tetrabutilamonio (0,35 g, 1,03 mmol) y KOH (0,77 g, 13,78 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) durante 20 min, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,32 ml, 10,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, antes de inactivarse con agua, y se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc: *n*-hexano = 1 : 2) para obtener **5** (1,79 g) como sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 6,78 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H).

Metil éster de ácido 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-acrílico (7): Se añadió acetato de metil (trifenilfosforanilideno) (2,52 g, 7,53 mmol) a una solución de **5** (1,79 g, 6,27 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, antes de inactivarse con agua, y se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo de color amarillo, que se purificó después mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc: *n*-hexano = 1 : 3) para obtener **7** (2,08 g) como sólido de color blanco.

Ácido 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-acrílico (8): Se añadió una solución acuosa de LiOH 1 M (11,72 ml, 11,72 mmol) a una solución de **7** (2,00 g, 5,86 mmol) en dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche y, después, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua. Después, el HCl concentrado se añadió a la solución para alcanzar un pH ácido para dar la precipitación, que se secó al vacío para obtener **8** (1,72 g) como sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 6,39 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,52 (dd, *J* = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H).

3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 3): Se añadió NH₂OTHP (0,43 g, 3,67 mmol) a una solución de **8** (1,00 g, 3,05 mmol), PyBOP (1,69 g, 3,24 mmol) y trietilamina (1,02 ml, 7,33 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, antes de inactivarse con agua, y se extrajo con EtOAc (20 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂: CH₃OH = 30 : 1 : 1 % de NH₃(ac)) para dar un sólido de color blanco, que se sometió a tratamiento con TFA (6,90 ml, 92,90 mmol) en presencia de CH₃OH (140 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, se concentró la mezcla a presión reducida para dar un residuo de color blanco, que se recristalizó mediante CH₃OH para obtener el Compuesto 3 (0,85 g) como sólido de color rojo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 6,42 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,49-7,54 (m, 3H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H). EM (EI) *m/z*: 327 (100 %), 342 (M⁺, 3 %). HRMS (EI) para C₁₇H₁₄N₂O₄S (M⁺): calc., 342,0674; observado, 342,0673.

Ejemplo 4: Síntesis de N-hidroxi-3-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-5-il]-acrilamida (Compuesto 4)

El Compuesto 4 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 3,79 (s, 3H), 6,43 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H). CL/EM *m/z*: 373 (M⁺). HRMS (EI) para C₁₈H₁₆N₂O₅ (M⁺): calc., 372,0780; observado, 372,0779.

Ejemplo 5: Síntesis de 3-[1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 5)

El Compuesto 5 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 6,45 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,98-8,02 (m, 3H). CL/EM *m/z*: 361 (M⁺). HRMS (EI) para C₁₇H₁₃FN₂O₄S (M⁺): calc., 360,0580; observado, 360,0580.

Ejemplo 6: Síntesis de N-hidroxi-3-[1-(4-nitro-bencenosulfonil)-1H-indol-5-il]-acrilamida (Compuesto 6)

El Compuesto 6 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 6,44 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*

= 15,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H). HRMS (EI) para $C_{17}H_{13}N_3O_6S$ (M^+): calc., 387,0525; observado, 387,0523.

Ejemplo 7: Síntesis de 3-[1-(4-amino-bencenosulfonil)-1H-indol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 7)

El Compuesto 7 se sintetizó mediante la vía mostrada en el Esquema 2 en el Ejemplo 3. Se sometió a reflujo una suspensión del Compuesto 6 (0,10 g, 0,26 mmol), polvo de hierro (0,05 g, 0,77 mmol) y cloruro de amonio (0,03 g, 0,52 mmol) en alcohol de isopropilo (5 ml) y agua (1 ml) durante 4 h. Después de concentrarse la mezcla de reacción a presión reducida, se inactivó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 : CH_3OH = 10 : 1 : 1 % de $NH_3(ac)$) para obtener el Compuesto 7 (0,06 g).

RMN 1H (500 MHz, CD_3OD): δ 6,57 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H). HRMS (EI) para $C_{17}H_{13}N_3O_4S$ (M^+): calc., 357,0783; observado, 357,0785.

Ejemplo 8: Síntesis de 3-[1-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 8)

El Compuesto 8 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3.

RMN 1H (500 MHz, CD_3OD): δ 3,78 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,42 (d, J = 15,78 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,57 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,99 Hz, 1H), 7,52- 7,56 (m, 2H), 7,60 (d, J = 15,75 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 3,65 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,66 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 9: Síntesis de 3-(1-bencil-1H-indol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 9)

El Compuesto 9 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3.

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5,32 (s, 2H), 6,57 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 5H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H) 7,85 (d, J = 15,4 Hz, 1H). CL/EM m/z : 293 (M^+). HRMS (EI) para $C_{18}H_{16}N_2O_2$ (M^+): calc., 292,1212; observado, 292,1213.

Ejemplo de referencia 10: Síntesis de 3-(1-benzoil-1H-indol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 10)

El Compuesto 10 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3.

RMN 1H (500 MHz, DMSO): δ 6,48 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,54-7,61 (m, 4H), 7,67-7,70 (m, 1H), 7,75 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,73 (s, 1H). EM (EI) m/z : 306.

HRMS (EI) para $C_{18}H_{14}N_2O_3$ (M^+): calc., 306,1004; observado, 306,1006.

Ejemplo de referencia 11: Síntesis de N-hidroxi-3-(1-fenil-1H-indol-5-il)-acrilamida (Compuesto 11)

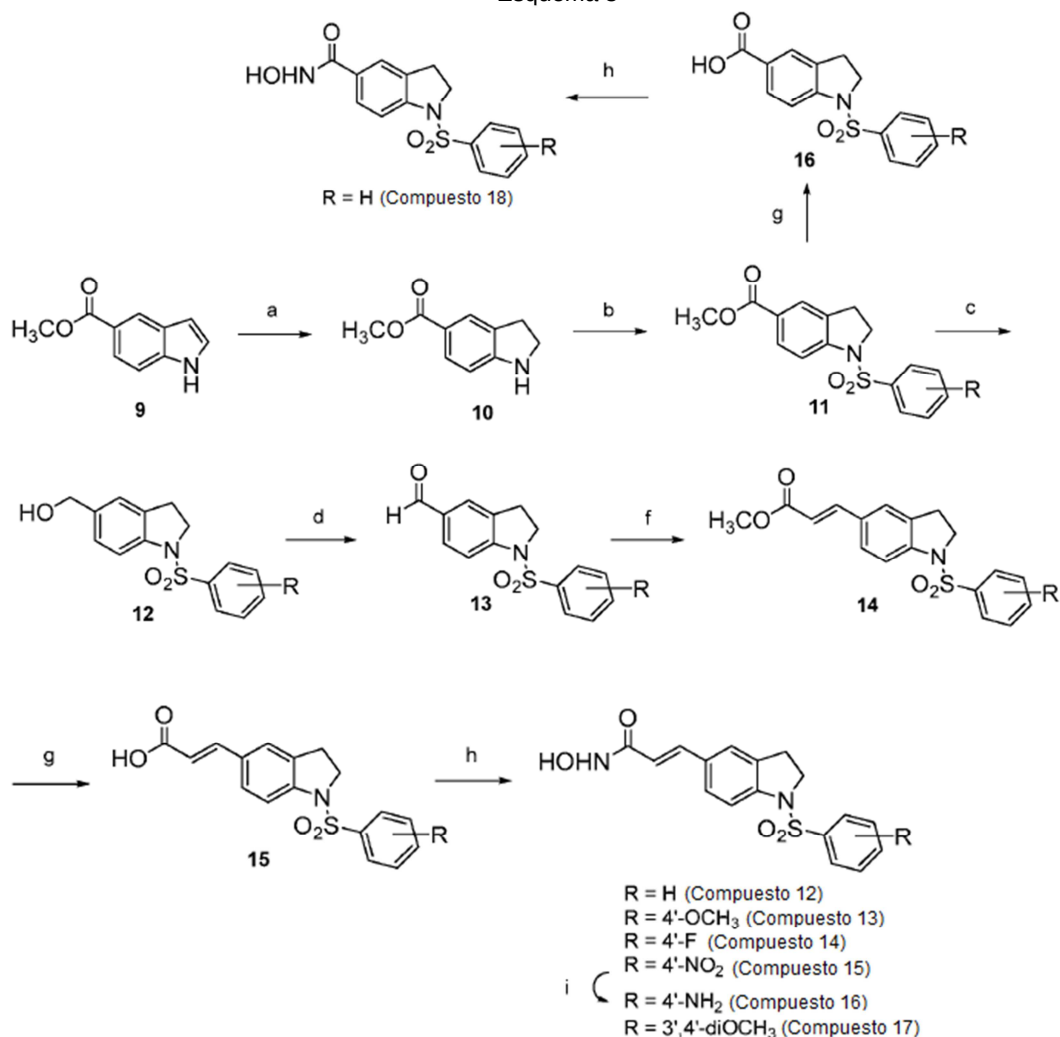
1-fenil-1H-indol-5-carbaldehído (6): La suspensión de indol-5-carboxilato de metilo (**4**) (0,70 g, 4,82 mmol), 4-yodobenceno (0,65 ml, 5,79 mmol), K_2CO_3 (0,93 g, 6,75 mmol), CuO (0,04 g, 0,48 mmol) en DMF (2 ml) se sometió a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se inactivó con agua, seguido de extracción con EtOAc (20 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc: *n*-hexano = 1 : 4) para obtener **6** (0,30 g). RMN 1H (500 MHz, CD_3OD): δ 6,83 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,431-7,44 (m, 1H), 7,42 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,49- 7,51 (m, 2H), 7,54-7,60 (m, 3H), 7,77 (dd, J = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 10,06 (s, 1H).

El Compuesto 11 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 usando el Compuesto **6** en lugar del **5**.

RMN 1H (500 MHz, CD_3OD): δ 7,18 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,15-8,20 (m, 1H), 8,30-8,38 (m, 8H), 8,59 (s, 1H). EM (EI) m/z : 278. HRMS (EI) para $C_{17}H_{14}N_2O_2$ (M^+): calc., 278,1055; observado, 278,1055.

Ejemplo 12: Síntesis de 3-(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 12)

Esquema 3



- 5 El Compuesto 12 se sintetizó mediante la vía mostrada en el Esquema 3 anterior (reactivos y condiciones: (a) $NaBH_3CN$, $AcOH$; (b) cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo, cloruro de 3,4-dimetoxibencenosulfonilo, cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo o cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo, piridina; (c) $LiAlH_4$, THF; (d) PDC, MS, CH_2Cl_2 ; f) $Ph_3P = CH-COOCH_3$, CH_2Cl_2 ; (g) $LiOH$ 1 M (ac), dioxano; (h) (i) NH_2OTHP , PyBOP, NEt_3 , DMF; (ii) TFA, MeOH; (i) Fe, NH_4Cl , Isopropanol, H_2O).

10

Metil éster de ácido 2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico (10): Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,16 g, 2,57 mmol) a una solución de indol-5-carboxilato de metilo (9) (0,30 g, 1,71 mmol) en $AcOH$ (2 ml) a $0^\circ C$. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h antes de inactivarse con agua a $0^\circ C$. El $NaOH$ concentrado se añadió para alcanzar un $pH=10$. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice ($EtOAc$: n -hexano = 1 : 2) para obtener **10** (0,28 g). RMN^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3,06 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,53-6,55 (m, 1H), 7,75-7,76 (m, 2H).

15

- 20 **Metil éster de ácido 1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico (11):** A una solución de **10** (0,28 g, 1,58 mmol) en piridina (2 ml), se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,40 ml, 3,16 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se purificó después mediante cromatografía sobre gel de sílice ($EtOAc$: n -hexano = 1 : 3) para obtener **11** (0,40 g). RMN^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,99 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,97 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,56- 7,59 (m, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H).

25

(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-metanol (12): Se añadió LAH (0,10 g, 2,52 mmol) a una solución de **11** (0,40 g, 1,26 mmol) en THF (10 ml) a $0^\circ C$. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó

durante 2 h antes de inactivarse con agua y, después, se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc: *n*-hexano = 1 : 1) para obtener **12** (0,24 g). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,83 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 2H).

1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbaldehído (13): Se añadieron tamices moleculares (0,63 g) a una solución de **12** (0,24 g, 0,83 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml), PDC (0,63 g, 1,66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de filtrarse a través de celite. La capa orgánica se concentró a presión reducida y, después, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc: *n*-hexano = 1 : 2) para obtener **13** (0,19 g). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 3,05 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 9,85 (s, 1H).

Metil éster de ácido 3-(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acrílico (14): Se añadió acetato de metil (trifenilfosforanilideno) (0,27 g, 0,79 mmol) a una solución de **13** (0,19 g, 0,66 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de inactivarse con agua y, después, se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo de color amarillo, que se purificó después mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc: *n*-hexano = 1 : 3) para obtener **14** (0,20 g).

Ácido 3-(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acrílico (15): Se añadió una solución acuosa de LiOH 1 M (1,16 ml, 1,16 mmol) a una solución de **14** (0,20 g, 0,58 mmol) en dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche, antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se añadió HCl concentrado hasta lograr un pH ácido para dar la precipitación, que se secó al vacío para obtener **15** (0,16 g). RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 2,92 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50-7,53 (m, 2H), 7,55 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 2H).

3-(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 12): Se añadió NH_2OTHP (0,05 g, 0,44 mmol) a una solución de **15** (0,12 g, 0,37 mmol), PyBOP (0,20 g, 0,39 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,88 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de inactivarse con agua, seguido de extracción con EtOAc (15 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 : CH_3OH = 30 : 1 : 1 % de $\text{NH}_3(\text{ac})$) para dar un sólido de color blanco, que se sometió a tratamiento con TFA (1,13 ml, 15,21 mmol) en presencia de CH_3OH (25 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo de color blanco, que se recristalizó mediante CH_3OH para obtener el Compuesto 12 (0,12 g). RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 2,91 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,46 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,50-7,53 (m, 2H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 2H). EM (EI) m/z : 170 (100 %), 344 (M^+ , 3,21 %). HRMS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^+): calc., 344,0831; observado, 344,0829.

Ejemplo 13: Síntesis de N-hidroxi-3-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-acrilamida (Compuesto 13)

El Compuesto 13 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 12.

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 2,91 (t, J = 8,46 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,92 (t, J = 8,49 Hz, 2H), 6,31 (d, J = 15,78 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,77 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 15,78 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,36 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,80 Hz, 2H).

Ejemplo 14: Síntesis de 3-[1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 14)

El Compuesto 14 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 12.

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 2,93 (t, J = 8,41 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 8,42 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 15,40 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,67 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,17 Hz, 1H), 7,86-7,89 (m, 2H).

Ejemplo 15: Síntesis de N-hidroxi-3-[1-(4-nitro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-acrilamida (Compuesto 15)

El Compuesto 15 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 12.

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 2,96 (t, J = 8,38 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 8,47 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 15,78 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 15,71 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 8,82 Hz, 2H).

Ejemplo 16: Síntesis de 3-[1-(4-amino-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto

16)

El Compuesto 16 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 7 partiendo del Compuesto 15.

- 5 RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 2,91 (t, J = 8,41 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 8,52 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 15,75 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 15,78 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,37 Hz, 1H).

10 **Ejemplo 17:** Síntesis de 3-[1-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 17)

El Compuesto 17 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 12.

- 15 RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 2,90 (t, J = 8,39 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,93 (t, J = 8,45 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 15,73 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,82 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,41-7,50 (m, 3H), 7,61 (d, J = 8,37 Hz, 1H).

Ejemplo 18: Síntesis de hidroxiamida de ácido 1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico (Compuesto 18)

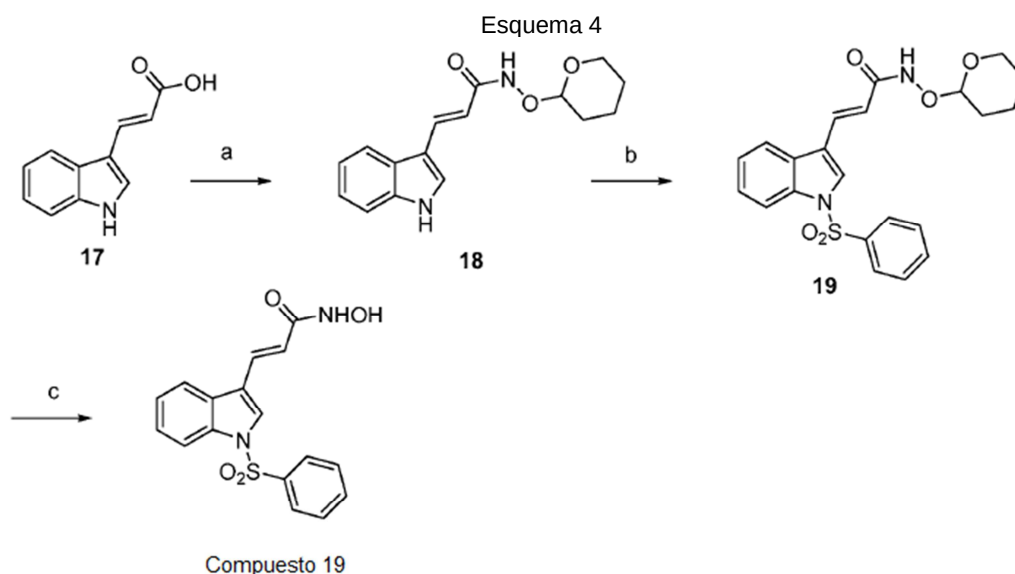
- 20 El Compuesto 18 se sintetizó mediante la vía mostrada en el Esquema 3 en el Ejemplo 12 anterior.

25 **Ácido 1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico (16):** Se añadió una solución acuosa de LiOH 1 M (2,4 ml, 2,40 mmol) a una solución de **11** (0,38 g, 1,20 mmol) en dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche y, después, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se añadió HCl concentrado hasta lograr un pH ácido para dar la precipitación, que se secó al vacío para obtener **16** (0,34 g). RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 2,97 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,84-7,88 (m, 3H).

30 **Hidroxiamida de ácido 1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico (Compuesto 18):** Se añadió NH_2OTHP (0,12 g, 0,99 mmol) a una solución de **16** (0,25 g, 0,82 mmol), PyBOP (0,46 g, 0,87 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 1,98 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h antes de inactivarse con agua, seguido de extracción con EtOAc (15 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 : CH_3OH = 30 : 1 : 1 % de $\text{NH}_3(\text{ac})$) para dar un sólido de color blanco, que se sometió a tratamiento con TFA (2,7 ml, 36,35 mmol) en presencia de CH_3OH (52 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo de color blanco, que se recristalizó mediante CH_3OH para obtener el Compuesto 18 (0,25 g). RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 2,95 (d, J = 8,49 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 8,52 Hz, 2H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,57-7,63 (m, 3H), 7,82 (d, J = 7,71 Hz, 2H). HRMS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^+): calc., 318,0674; observado, 318,0672.

40

Ejemplo 19: Síntesis de 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 19)



45

El Compuesto 19 se sintetizó mediante la vía mostrada en el Esquema 4 anterior (reactivos y condiciones: a) NH_2OTHP , PyBOP, NEt_3 , DMF; b) cloruro de bencenosulfonilo, KOH, bisulfato de tetra-n-butilamonio, CH_2Cl_2 ; c)

TFA, MeOH).

3-(1H-indol-3-il)-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (18): Se añadió NH₂OTHP (0,38 g, 3,21 mmol) a una solución de ácido *trans*-3-indolacrílico (**17**) (0,50 g, 2,67 mmol), PyBOP (1,47 g, 2,83 mmol) y trietilamina (0,74 ml, 6,41 mmol) en THF (25 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y, después, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se inactivó con agua, seguido de extracción con EtOAc (20 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc: *n*-hexano = 1.5 : 1 : 1 % de NH₃(ac)) para obtener **18**. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,58-1,70 (m, 3H), 1,79-1,90 (m, 3H), 3,63-3,65 (m, 1H), 4,03-4,08 (m, 1H), 4,97-4,98 (m, 1H), 6,47 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H).

3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (19): En una suspensión de **18** (0,52 g, 1,82 mmol), se agitaron bisulfato de tetrabutilamonio (0,09 g, 0,27 mmol) y KOH (0,20 g, 3,63 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) durante 20 min, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,35 ml, 2,72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc: *n*-hexano = 1 : 2) para obtener **19** (0,42 g).

3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 19): Una solución de producto en bruto **19** en metanol (50 ml) se sometió a tratamiento con TFA (2,2 ml, 29,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida para dar un residuo de color amarillo, que se recrystalizó mediante CH₃OH para obtener el Compuesto 19 (0,1 g); RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 6,61 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,65-7,68 (m, 1H), 6,69 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,00-8,05 (m, 3H), 8,27 (s, 1H). EM (EI) *m/z*: 342. HRMS (EI) para C₁₇H₁₄N₂O₄S (M⁺): calc., 342,0674; observado, 342,0673.

Ejemplo 20: Síntesis de 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-6-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 20)

El Compuesto 20 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 6,50 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 3H), 7,59 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,13 (s, 1H). EM (EI) *m/z*: 342.

Ejemplo 21: Síntesis de 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-4-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 21)

El Compuesto 21 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 6,54 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H). EM (EI) *m/z*: 342. HRMS (EI) para C₁₇H₁₄N₂O₄S (M⁺): calc., 342,0674; observado, 342,0674.

Ejemplo 22: Síntesis de 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 22)

El Compuesto 22 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 5,87 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,07- 7,10 (m, 1H), 7,15-7,16 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H). EM (EI) *m/z*: 342. HRMS (EI) para C₁₇H₁₄N₂O₄S (M⁺): calc., 342,0674; observado, 342,0672.

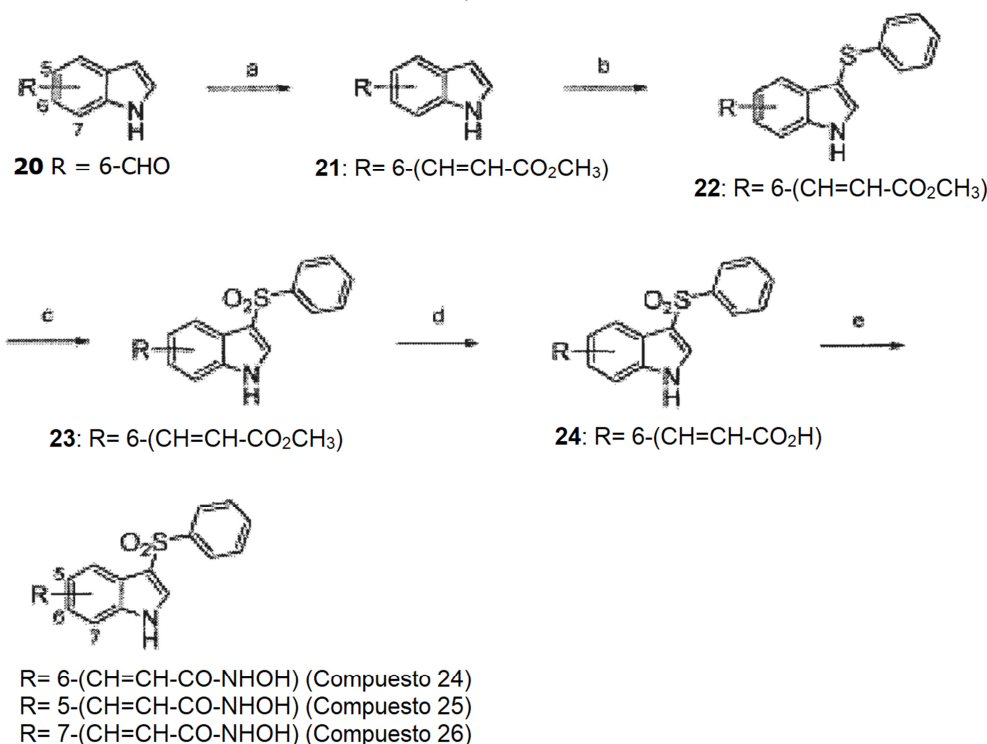
Ejemplo de referencia 23: Síntesis de N-hidroxi-3-(1H-indol-4-il)-acrilamida (Compuesto 23)

El Compuesto 23 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 6,67 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,0 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H). CL/EM *m/z*: 203 (M⁺ + 1). HRMS (EI) para C₁₁H₁₀N₂O₂ (M⁺): calc., 202,0742; observado, 202,0742.

Ejemplo de referencia 24: Síntesis de 3-(3-bencenosulfonil-1H-indol-6-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 24)

Esquema 5



El Compuesto 24 se sintetizó mediante la vía mostrada en el Esquema 5 anterior (reactivos y condiciones: (a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$, CH_2Cl_2 ; (b) NaH, $\text{Ph}-\text{S}-\text{S}-\text{Ph}$, DMF; (c) MCPBA, CH_2Cl_2 ; (d) LiOH, MeOH, H_2O ; (e) (i) NH_2OTHP , PyBOP, NEt_3 , DMF; (ii) TFA, MeOH).

Metil éster de ácido 3-(1H-indol-6-il)-acrílico (21): Se añadió acetato de metil (trifenilfosforanilideno) (1,38 g, 4,13 mmol) a una solución de **20** (0,5 g, 3,44 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, antes de inactivarse con agua, y se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo de color amarillo, que se purificó después mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc: *n*-hexano = 1 : 4) para obtener **21** (0,63 g). RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 3,81 (s, 3H), 6,43 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,57 (m, 1H), 7,30 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H).

Metil éster de ácido 3-(3-fenilsulfanil-1H-indol-6-il)-acrílico (22): A una suspensión de NaH (0,11 g, 4,70 mmol) en DMF (6 ml), se añadió **21** (0,63 g, 3,13 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 2 h, se añadió disulfuro de fenilo (0,75 g, 3,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche antes de inactivarse con agua a 0 °C, seguido de extracción con EtOAc (15 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo de color amarillo, que se purificó después mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc: *n*-hexano = 1 : 3) para obtener **22** (0,61 g). RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 3,81 (s, 3H), 6,44 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,03-7,18 (m, 5H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 3H), 7,80 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H).

Metil éster de ácido 3-(3-bencenosulfonil-1H-indol-6-il)-acrílico (23): A una solución de **22** (0,61 g, 1,97 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml), se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,77 g, 4,44 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se movió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después, esta se inactivó con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado a 0 °C, seguido de extracción con CH_2Cl_2 (25 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo de color verde, que se purificó después mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc: *n*-hexano = 1 : 1) para obtener **23** (0,36 g). RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 3,81 (s, 3H), 6,43 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,03-7,18 (m, 5H), 7,73 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,56-7,60 (m, 4H), 8,85 (s, 1H).

Ácido 3-(3-bencenosulfonil-1H-indol-6-il)-acrílico (24): A una solución de **23** (0,36 g, 1,05 mmol) en MeOH (10 ml) y agua (2 ml), se añadió hidróxido de litio (0,05 g, 2,11 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 h y, después se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió en agua. Se añadió HCl 3 N hasta lograr un pH ácido y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo de color marrón, que se recristalizó mediante EtOH para obtener **24** (0,2 g). RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 6,46 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,62-7,69 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 7,81 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 8,21 (s,

1H).

3-(3-bencenosulfonil-1H-indol-6-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 24): Se añadió NH₂OTHP (0,04 g, 0,37 mmol) a una solución de **24** (0,10 g, 0,31 mmol), PyBOP (0,17 g, 0,33 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,74 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de inactivarse con agua, seguido de extracción con EtOAc (15 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂: CH₃OH = 30 : 1 : 1 % de NH₃(ac)) para dar un sólido de color blanco, que se sometió a tratamiento con TFA (0,70 ml, 9,44 mmol) en presencia de CH₃OH (15 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo de color blanco, que se recrystalizó mediante CH₃OH para obtener el Compuesto 24 (0,08 g). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 6,45 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,65 (m, 5H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98-8,00 (m, 2H), 8,04 (s, 1H). EM (EI) m/z: 342. HRMS (EI) para C₁₇H₁₄N₂O₄S (M⁺): calc., 342,0674; observado, 342,0674.

Ejemplo de referencia 25: Síntesis de 3-(3-bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 25)

El Compuesto 25 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 24.

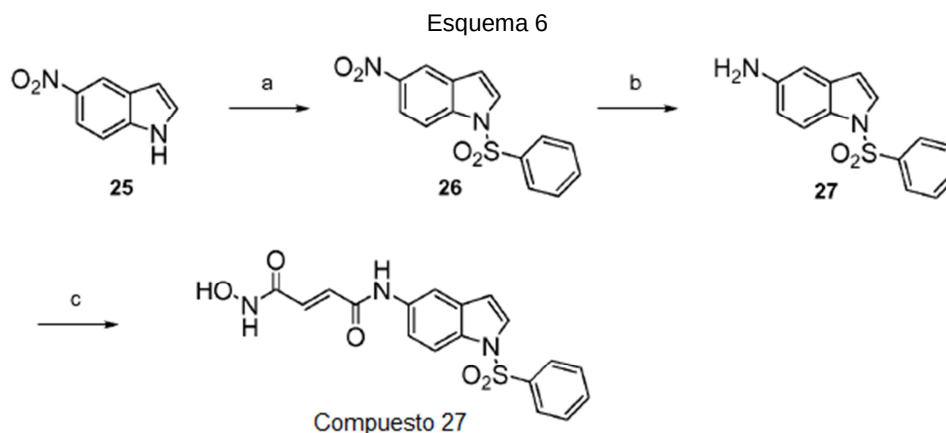
RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 6,48 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,67 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,03 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H). EM (EI) m/z: 342.

Ejemplo de referencia 26: Síntesis de 3-(3-bencenosulfonil-1H-indol-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 26)

El Compuesto 26 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 24.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO): δ 6,58 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52-7,58 (m, 4H), 7,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01-8,07 (m, 4H). EM (EI) m/z: 342. HRMS (EI) para C₁₇H₁₄N₂O₄S (M⁺): calc., 342,0674; observado, 342,0673.

Ejemplo 27: Síntesis de (1-bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-amida hidroxi amida de ácido but-2-enodioico (Compuesto 27)



El Compuesto 27 se sintetizó mediante la vía mostrada en el Esquema 6 anterior (reactivos y condiciones: (a) cloruro de bencenosulfonilo, KOH, TBAHS, CH₂Cl₂; (b) Fe, NH₄Cl, IPA, H₂O; (c) (i) cloruro de fumarilo, THF (ii) NH₂OH-HCl, NaHCO₃(ac) sat., THF).

1-bencenosulfonil-5-nitro-1H-indol (26): Después de una suspensión de 5-nitroindol (**25**) (1,00 g, 6,17 mmol), se agitaron bisulfato de tetrabutilamonio (0,32 g, 0,93 mmol) y KOH (0,69 g, 12,33 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) durante 30 min, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,18 ml, 9,25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc: n-hexano = 1 : 4) para obtener **26** (1,72 g). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 6,81 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,73 (d, J = 3,69 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,64 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

1-bencenosulfonil-1H-indol-5-ilamina (27): A una suspensión de **2** (1,16 g, 3,84 mmol) en IPA (38 ml) y agua (9 ml), se añadieron hierro (0,64 g, 11,51 mmol) y cloruro de amonio (0,41 g, 7,67 mmol) y se sometió a reflujo durante la noche. Después de filtrar la reacción con celite, el disolvente se concentró a presión reducida para dar un residuo de color marrón, que se disolvió en CH₂Cl₂ y se inactivó con agua, después se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml 3

veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo de color marrón, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc : n -hexano = 1 : 2 : 1 % de $\text{NH}_3(\text{ac})$) para obtener **27** (0,86 g). RMN^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 3,60 (s, 2H), 6,48 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,44 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

(1-bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-amida hidroxiamida de ácido but-2-enodioico (Compuesto 27): Una solución de **27** (0,20 g, 0,73 mmol) en THF (2 ml) se añadió gota a gota a una solución de cloruro de fumarilo (0,08 ml, 0,73 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y, después, se secó al vacío para proporcionar un residuo. A continuación, se disolvió el residuo en THF (ml). En otro recipiente, a una suspensión de hidrócloruro de hidroxilamina (0,26 g, 3,77 mmol) en THF (4 ml), se añadió una solución sat. de NaHCO_3 (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El contenido de ambos recipientes se combinó y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (15 ml 3 veces) y agua. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 : CH_3OH = 10 : 1 : 1 % de AcOH) para obtener el Compuesto 27 (0,12 g). RMN^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 7,70 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 3H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,65 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,90-7,97 (m, 4H). HRMS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (M^+): calc., 385,0732; observado, 385,0732.

Ejemplo de referencia 28: Síntesis de N-hidroxi-3-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-7-il]-acrilamida (Compuesto 28)

El Compuesto 28 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3.

Ejemplo de referencia 29: Síntesis de ácido 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-acrílico (Compuesto 29)

El Compuesto 29 se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3.

RMN^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6,39 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,61 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

Ejemplo 30: Ensayos de viabilidad celular

i) Ensayo de MTT

Las líneas celulares de leucemia humana de K562 (que lleva translocación de BCR/ABL), NB4 (que expresa la proteína de fusión PML/RAR α), MV4-11 (que lleva mutación de FLT3-ITD), HL60 (que lleva una mutación nula de p53), Kasumi-1 (translocación de cromosomas 8;21; expresión de kit c) y U937 (células similares a macrófagos) fueron modelos muy usados para el estudio de las células de leucemia humana. Las células se suspendieron en RPMI 1640 (Life Technologies) que contenía el 10 % de FCS. Se sembraron 10^4 células por pocillo en placas de cultivo de 96 pocillos con o sin uno de los compuestos de ensayo. Se examinaron diversas concentraciones para el compuesto de ensayo. Las viabilidades celulares en las diversas concentraciones de compuesto se determinaron 48 o 72 horas después del tratamiento usando el ensayo de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolio (MTT) (Sigma, conc. de trabajo 0,5 mg/ml). El ensayo de MTT es un método de ensayo citotóxico bien estabilizado, que detecta de manera cuantitativa la actividad de reducción mitocondrial celular de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio para producir un producto de formazano de color azul oscuro. Por consiguiente, se determinaron los valores de LC_{50} y GI_{50} para cada compuesto de ensayo. GI_{50} se refiere a la concentración de compuesto que da como resultado una reducción del 50 % en el aumento neto de células en las células de control. La inhibición de crecimiento del 50 % se define como $[(\text{Ti}-\text{Tz})/(\text{C}-\text{Tz})] \times 100 = 50$, en la que, Tz representa el contenido celular en el momento cero (cuando no hay aumento celular), C representa el contenido celular del grupo de control (en el que no se añade ningún compuesto de ensayo) y Ti representa el contenido celular del grupo sometido a tratamiento con un compuesto de ensayo en GI_{50} . La concentración de fármaco que da como resultado una inhibición de crecimiento total (TGI) se determina cuando $\text{Ti} = \text{Tz}$. LC_{50} se refiere a la concentración de compuesto que da como resultado una pérdida celular neta del 50 % al final del tratamiento con fármaco, en comparación con la del principio. La pérdida neta de células después del tratamiento se define como $[(\text{Ti}-\text{Tz})/\text{Tz}] \times 100 = -50$.

Se sembraron células en una placa de fondo plano de 96 pocillos (de 2.500 a 3.000 células por pocillo). Las células se sometieron a tratamiento después con un compuesto de ensayo (Compuesto 3, Compuesto 12, Ara-C y SAHA) en diversas concentraciones (es decir, 0, 5, 10, 15 y 20 μM) en un medio de RPMI 1640 suplementado con el 10 % de FBS a 37 °C con un suministro de CO_2 del 5 % durante 48 o 72 h. El medio de cultivo se retiró después de cada pocillo y se añadieron 150 μl de 0,5 mg/ml de MTT en un medio de RPMI 1640. Después de incubarse a 37 °C durante 2 h, se retiró el sobrenadante y se añadieron 200 μl /pocillo de DMSO para disolver el tinte de MTT restante. La absorbancia en 570 nm en cada pocillo se determinó usando un lector de placas. Cada concentración de compuesto se sometió a ensayo en 6 duplicados. Los resultados del ensayo de MTT obtenidos se muestran en la

Tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Evaluación comparativa de la eficacia de tratamiento de los presentes compuestos y fármacos anticancerígenos comerciales sobre las células de leucemia				
NB4				
	Compuesto 3	Compuesto 12	Ara-C	SAHA
GI ₅₀ (nM)	223,1	31,5	448,3	303,3
TGI (nM)	500,9	61,2	2324,0	615,8
LC ₅₀ (nM)	778,7	91,0	7324,0	928,3
HL60				
	Compuesto 3	Compuesto 12	Ara-C	SAHA
GI ₅₀ (nM)	241,6	32,9	445,4	454,7
TGI (nM)	535,8	65,3	4344,3	811,9
LC ₅₀ (nM)	829,9	97,8	11487,1	5866,7
U937				
	Compuesto 3	Compuesto 12	Ara-C	SAHA
GI ₅₀ (nM)	162,2	54,7	46,6	589,6
TGI (nM)	440,0	8330,0	109,7	2006,9
LC ₅₀ (nM)	717,8	>10000	665,2	5853,1
K562				
	Compuesto 3	Compuesto 12	Ara-C	SAHA
GI ₅₀ (nM)	9020	148,7	>10000	>10000
TGI (nM)	>10000	982,0	>10000	>10000
LC ₅₀ (nM)	>10000	>10000	>10000	>10000
Kasumi-1				
	Compuesto 3		Ara-C	SAHA
GI ₅₀ (nM)	96,6		>10000	292,25
TGI (nM)	393,0		>10000	604,75
LC ₅₀ (nM)	694,2		>10000	917,25
MV4-11				
		Compuesto 12		
GI ₅₀ (nM)		13,1		
TGI (nM)		50,2		
LC ₅₀ (nM)		87,2		

ii) Ensayo de SRB

Se sembraron las células de cáncer humano A549 (cáncer de pulmón no microcítico), MDA-MB-231 (cáncer de mama independiente del estrógeno), Hep 3B (hepatoma) y HA22T (hepatoma) en placas de 96 pocillos en un medio con el 5 % de FBS. Después de 24 h, se fijaron las células con el 10 % de ácido tricloroacético (TCA) para representar la población celular en el momento de la adición del compuesto (T₀). Después de la incubación adicional de DMSO o el compuesto de ensayo durante 48 h, se fijaron las células con el 10 % de TCA y se añadió SRB al 0,4 % (p/v) en ácido acético al 1 % a las células teñidas. Se lavó el SRB no unido con ácido acético al 1 % y se solubilizaron las células unidas a SRB con base Trizma 10 mM. Se leyó la absorbancia en una longitud de onda de 515 nm. Mediante el uso de las mediciones de absorbancia del momento cero (T₀), el grupo de control (C) y el crecimiento celular en presencia del compuesto (Ti), se calculó el porcentaje de crecimiento en cada uno de los niveles de las concentraciones de compuesto. La inhibición de crecimiento del 50 % se define como $[(Ti-T_0)/(C-T_0)] \times 100 = 50$ y GI₅₀ se define como la concentración de compuesto que da como resultado una reducción del 50 % en el aumento neto de proteínas (tal como se mide mediante la tinción de SRB) en el grupo de control durante la incubación de compuesto. Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Líneas celulares	A549	MDA-MB-231	Hep-3B	HA22T
	pulmón	mama	hígado	hígado
Nombre del compuesto	GI ₅₀ (μM)	GI ₅₀ (μM)	GI ₅₀ (μM)	GI ₅₀ (μM)

Compuesto 13	0,32	0,16	0,14	0,54
Compuesto 14	0,60	0,37	0,25	1,20
Compuesto 16	>10	>10	>10	>10
Compuesto 15	0,80	0,45	0,28	0,74
Compuesto 8	0,93	0,37	0,36	0,93
Compuesto 17	0,32	0,19	0,16	0,62
Compuesto 4	1,31	0,75	0,55	1,56
Compuesto 5	1,59	0,66	0,64	2,30
Compuesto 6	2,12	0,75	0,56	1,98
Compuesto 7	>10	>10	>10	>10
Compuesto 3	0,96	0,48	0,41	1,15
Compuesto 12	0,7	0,25	0,21	0,62
SAHA	2,37	0,97	0,69	2,24

Ejemplo 31: Análisis de transferencia Western

Las células PC-3 se sometieron a tratamiento con un compuesto de ensayo en 1, 2,5 o 5 μ M en RPMI 1640 suplementado con el 10 % de FBS durante 48 horas. Se recogieron y sonicaron las células. Las concentraciones de proteínas en los lisados resultantes se determinaron mediante un kit de ensayo de proteínas Bradford (Bio-Rad, Hercules, CA). Los lisados de proteína, que contiene la misma cantidad de proteínas, se sometieron a electroforesis en gel (10 %) de poliacrilamida-SDS al 10 %. Las proteínas en el gel se transfirieron después a una membrana de nitrocelulosa Immobilon (Millipore, Bellerica, MA) en una célula de transferencia semiseca. La membrana transferida se lavó dos veces con shane trisamponada que contenía el 0,1 % de Tween 20 (TBST). Después de bloquearse con TBST que contenía el 5 % de leche no grasa durante 40 min, la membrana se incubó con un anticuerpo primario específico para Acetil-H3 (anticuerpo obtenido a través de Upstate Biotechnology, Inc., Lake Placid, NY), H3 (Upstate Biotechnology), Acetil α -tubulina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), fosfo-Akt (Serine 473) (Cell Signaling Technologies, Danvers, MA), Akt (Cell Signaling Technologies), Acetil p53 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA), p53 (Santa Cruz Biotechnology), p21 (Santa Cruz Biotechnology) o α -tubulina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (dilución de 1:3000) en TBST/leche no grasa al 1 % a 4 °C durante la noche. La membrana se lavó tres veces con TBST durante un total de 15 min y, después, se incubó con un anticuerpo de cabra anti-conejo o anti-ratón IgG conjugado con rábano picante (diluido 1: 3000) durante 1 h a temperatura ambiente. Después de lavarse durante al menos tres veces con TBST, se determinó la intensidad de señal en cada banda de proteína.

Se sometieron a ensayo SAHA, los Compuestos 3 y 12. Los resultados muestran que, al igual que SAHA, los Compuestos 3 y 12 inhibieron la desacetilación de histonas y la expresión de H3 regulada al alza y la acetilación de tubulina.

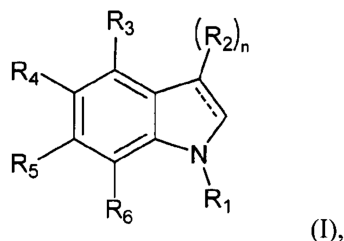
OTRAS REALIZACIONES

Todas las características desveladas en la presente memoria descriptiva pueden combinarse en cualquier combinación. Cada característica desvelada en la presente memoria descriptiva se puede reemplazar por una característica alternativa que tenga el mismo fin, equivalente o similar. Por tanto, a menos que se indique de manera expresa de otra manera, cada característica desvelada es únicamente un ejemplo de una serie genérica de características equivalentes o similares.

A partir de la descripción anterior, un experto en la materia puede determinar fácilmente las características esenciales de la presente invención y puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



en la que

---- es un enlace sencillo o un enlace doble;
n es 0, 1, o 2;

R₁ es SO₂R_a, en la que R_a es arilo o heteroarilo;

en la que el arilo se selecciona de un sistema de anillo aromático monocíclico de 6 carbonos, bicíclico de 10 carbonos o tricíclico de 14 carbonos monovalente; y en la que el heteroarilo se selecciona de un sistema de anillo aromático monovalente monocíclico de 5-8 elementos, bicíclico de 8-12 elementos o tricíclico de 11-14 elementos, que tiene uno o más heteroátomos, en donde el uno o más heteroátomos se seleccionan independientemente de O, N, S y Se;

en la que el arilo o el heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀,

alquino C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, cicloalqueno C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, heterocicloalqueno C₁-C₂₀, alcoxi C₁-C₁₀, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino, alquilamino C₁-C₁₀, arilamino, hidroxilo, halo, oxo (O=), tio (S=), tio, sililo, alquiltio C₁-C₁₀, ariltio, alquilsulfonilo C₁-C₁₀, arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amidino, mercapto, amido, tioureido, tiocianato, sulfonamido, guanidina, ureido, ciano, nitro, acilo, tioacilo, aciloxi, carbamido, carbamilo (-C(O)NH₂), carboxilo (-COOH) y éster carboxílico, en donde el arilo y el heteroarilo también pueden estar condensados entre sí;

y
R₂ es H, alquilo, NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d o C(O)NR_cR_d, en donde cada uno de R_c y R_d, independientemente, es H o hidroxilo;

cada uno de R₃, R₄, R₅ y R₆, independientemente, es H, alquilo, CH=CH-C(O)NR_cR_d, NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d o C(O)NR_cR_d, en la que uno de R_c y R_d es H y el otro es hidroxilo;

siempre que uno o más de R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tenga las siguientes definiciones: R₂ es NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d; o R₃, R₅ y R₆ es, independientemente, CH=CH-C(O)NR_cR_d o NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d, o R₄ es C(O)NHOH, CH=CH-C(O)NR_cR_d o NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₄ es CH=CH-C(O)NR_cR_d o NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₄ es C(O)NHOH, CH=CH-C(O)NHOH o NHC(O)-CH=CH-C(O)NHOH.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R₄ es CH=CH-C(O)NHOH.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R_a es fenilo, opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxilo, amino, ciano o nitro.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₂ es NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d; o R₃, R₅ y R₆ es, independientemente, CH=CH-C(O)NR_cR_d o NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R₂ es NHC(O)-CH=CH-C(O)NHOH; o R₃, R₅ y R₆ es, independientemente, CH=CH-C(O)NHOH o NHC(O)-CH=CH-C(O)NHOH.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R_a es fenilo, opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxilo, amino, ciano o nitro.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_a es fenilo, opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxilo, amino, ciano o nitro.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es uno de los Compuestos 1, 3 a 8, 12 a 18, 20 a

22, 27 y 28, en donde:

- Compuesto 1 es hidroxiamida de ácido 1-bencenosulfonil-1H-indol-5-carboxílico;
- Compuesto 3 es 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- 5 Compuesto 4 es N-hidroxi-3-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-5-il]-acrilamida;
- Compuesto 5 es 3-[1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida;
- Compuesto 6 es N-hidroxi-3-[1-(4-nitro-bencenosulfonil)-1H-indol-5-il]-acrilamida;
- Compuesto 7 es 3-[1-(4-amino-bencenosulfonil)-1H-indol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida;
- Compuesto 8 es 3-[1-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida;
- 10 Compuesto 12 es 3-(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- Compuesto 13 es N-hidroxi-3-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-acrilamida;
- Compuesto 14 es 3-[1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida;
- Compuesto 15 es N-hidroxi-3-[1-(4-nitro-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-acrilamida;
- 15 Compuesto 16 es 3-[1-(4-amino-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida;
- Compuesto 17 es 3-[1-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida;
- Compuesto 18 es hidroxiamida de ácido 1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico;
- Compuesto 20 es 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-6-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- Compuesto 21 es 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-4-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- Compuesto 22 es 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-7-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- 20 Compuesto 27 es (1-bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-amida hidroxiamida de ácido but-2-enodioico; y
- Compuesto 28 es N-hidroxi-3-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indol-7-il]-acrilamida.

11. El compuesto de la reivindicación 9, en donde el compuesto es:

- 25 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida, o
- 3-(1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida.

12. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento del cáncer.

- 30 13. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.