

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDA

División de Nuevas C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-184615- -00000-0000

Fecha: 2012-10-18 16:27:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

COMPUESTOS DE HIDROXAMATO DE INDOLILO O INDOLINILO

54. TITULO _____

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY, OHIO STATE UNIVERSITY,
NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY

DOMICILIO _____
TAIPEI CITY, TAIWAN; COLUMBUS, OH, ESTADOS UNIDOS
DE AMÉRICA; TAIPEI, TAIWAN

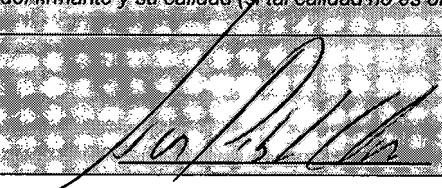
74. APODERADO _____
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C. _____

AS. 122.333

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/030263	Fecha 29.03.2011
Publicación Internacional No.		WO 2011/126821	Fecha 13.10.2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPUESTOS DE HIDROXAMATO DE INDOLILO O INDOLINILO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1. TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCION 250 Wu-Hsing Street, 110		No. TELÉFONO	
CIUDAD Taipei City		CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O TW	
PAÍS DE RESIDENCIA TW		LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. CHEN		Ching-Shih	US
2. LIOU		Jing-Ping	TW
3. LIU		Hsing-Jin	TW
4. HUNG		Kuo-Sheng	TW
5. SHAN		Pei-Wen	TW
6. CHIU		Wen-Ta	TW
7. TENG		Che-Ming	TW
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1. US		OH	Columbus 336 Parks Hall, 500 West 12 th Avenue, 43210
2. TW			Taipei City 8F., No. 115, Sec. 1 Heping E. Road, Da'an District, 106
3. TW			Taipei City 2F., No. 30-1, Jinhua St., Zhongzheng Dist., 100
4. TW			Taipei City No. 58, Aly 16, Sec. 4 Muzha Rd., Weshan Dist., 116
5. TW			New Taipei City 4F., No. 4-3, Ln. 58, Zhongxioa St., Zhonghe Dist., 235
6. TW			Taipei City No. 250, Wuxing St., Xinyi Dist., 110
7. TW			Taipei City No. 100, Siwei Rd., Da'an Dist., 106
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C. 80.410.337 T.P. 57492
DIRECCIÓN Calle 70A 4 41		No. TELÉFONO 7442200	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO	
PAÍS CO		No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. US		US	61/318,715 2010/03/29
2.			
3.			

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 12-91329, 12-40302	Fecha: 10.10.2012
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 550		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 20		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar:	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2. OHIO STATE UNIVERSITY				
3. NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY				
4.				
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2. US		OH	Columbus Taipei	Enarson Hall 154 W 12th Avenue, 43210 No. 1, Sec. 4, Roosevelt Road, 10617
3. TW				
4.				
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				US
3.				TW
4.				
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 October 2011 (13.10.2011)

(10) International Publication Number

WO 2011/126821 A3

PCT

(51) International Patent Classification:

C07D 209/20 (2006.01) C07D 209/12 (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
C07D 209/22 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)Xinyi Dist., Taipei City, 110 (TW). TENG, Che-Ming;
No. 100, Siwei Rd., Da'an Dist., Taipei City, 106 (TW).

(21) International Application Number:

PCT/US2011/030263

(74) Agent: TSAO, Y. Rocky; Occhiuti Rohlicek & Tsao,
LLP, 10 Fawcett Street, Cambridge, Massachusetts 02138
(US).

(22) International Filing Date:

29 March 2011 (29.03.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/318,715 29 March 2010 (29.03.2010) US

(71) Applicants (for all designated States except US):

TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY; 250 Wu-Hsing
Street, Taipei City, 110 (TW). OHIO STATE UNIVER-
SITY [US/US]; Enarson Hall 154 W 12th Avenue,
Columbus, Ohio 43210 (US). NATIONAL TAIWAN
UNIVERSITY; No. 1, Sec. 4, Roosevelt Road, Taipei,
10617 (TW).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHEN, Ching-Shih
[—/US]; 336 Parks Hall, 500 West 12th Avenue, Colum-
bus, Ohio 43210 (US). LIOU, Jing-Ping; 8F., No. 115,
Sec. 1 Heping E. Road, Da'an District, Taipei City, 106
(TW). LIU, Hsing-Jin; 2F., No. 30-1, Jinhua St.,
Zhongzheng Dist., Taipei City, 100 (TW). HUNG, Kuo-
Sheng; No. 58, Aly 16, Sec. 4, Muzha Rd., Wenshan
Dist., Taipei City, 116 (TW). SHAN, Pei-Wen; 4F., No.
4-3, Ln. 58, Zhongxiao St., Zhonghe Dist., New Taipei
City, 235 (TW). CHIU, Wen-Ta; No. 250, Wuxing St.,

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(88) Date of publication of the international search report:

19 April 2012



WO 2011/126821 A3

(54) Title: INDOLYL OR INDOLINYL HYDROXAMATE COMPOUNDS

(57) Abstract: Described herein are indolyl or indolinyl hydroxamates and pharmaceutical compositions comprising the same,
which show histone diacetylase (HDAC) inhibition activity. Also disc a method for treating cancer with these compounds.

COMPUESTOS DE HIDROXAMATO DE INDOLILO O INDOLINILO

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional Estadounidense 61/318,715. El contenido de esta solicitud anterior se incorpora aquí como referencia.

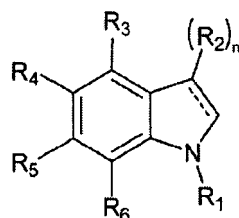
ANTECEDENTES

Las histona desacetilasas (HDAC) son una clase de enzimas que regulan la acetilación de histona y así regulan la expresión del gen. Se ha sabido que los inhibidores HDAC inducen la detención del crecimiento celular, diferenciación, y apoptosis en células de tumor. Estos así han llamado la atención como potentes agentes antineoplásicos. Ver, 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.

RESUMEN

Esta invención se basa en el descubrimiento inesperado que ciertos compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo son inhibidores HDAC y tienen potente actividad antineoplásica. Sin embargo, esta invención se relaciona con compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo y su uso en el tratamiento de cáncer.

En un aspecto, esta invención caracteriza un compuesto de hidroxamato de indolilo o indolinilo de la fórmula (I):



(I).

En esta fórmula, $\equiv$ es un enlace sencillo o un enlace doble; n es 0, 1, o 2; R_1 es H, alquilo opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, $C(O)R_a$, o SO_2R_a , en el que R_a es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; y cada uno de R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 , es independientemente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, halo, ciano, nitro, OR_b , SR_b , $S(O)R_b$, $CH=CHC(O)R_b$, $CH=CH-C(O)NR_cR_d$, $NHC(O)-CH=CH-C(O)R_b$, $NHC(O)-CH=CH-C(O)R_cR_d$, $SO_2NR_cR_d$, $OC(O)R_b$, $C(O)R_b$, $C(O)OR_b$, $C(O)NR_cR_d$, NR_cR_d , $NHC(O)R_b$, $NHC(O)NR_cR_d$, o $NHC(S)R_c$, en el que cada uno de R_b , R_c , y R_d , independientemente, es H, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; y cuando R_1 es

SO_2R_a , por lo menos uno de R_2 , R_3 , R_5 , y R_6 es $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$, o $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, o R_4 es $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{R}_b$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$, o $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, y cuando R_1 es arilo, R_4 es $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_c$.

Un subconjunto de los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo descritos anteriormente incluye aquellos en los que R_4 es $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$, o $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$. En estos compuestos, R_4 puede ser $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, o $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$; R_1 puede ser SO_2R_a , R_a es arilo o heteroarilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxilo, amino, ciano, o nitro); o por lo menos uno de R_2 , R_3 , R_5 , y R_6 puede ser $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$, o $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{R}_c\text{R}_d$ (por ejemplo, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, o $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$).

Otro subconjunto de los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo descritos anteriormente incluye aquellos en los que por lo menos uno de R_2 , R_3 , R_5 , y R_6 es $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$, o $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$. En estos compuestos, por lo menos uno de R_2 , R_3 , R_5 , y R_6 puede ser $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, o $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$. R_1 puede ser SO_2R_a , R_a es arilo o heteroarilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxilo, amino, ciano, o nitro).

Todavía otro subconjunto de los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo descritos anteriormente incluye aquellos en los que R_1 es SO_2R_a y R_a es arilo o heteroarilo (por ejemplo puede ser fenilo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxilo, amino, ciano, o nitro).

El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo monovalente recto o ramificado que contiene, a menos que se indique otra cosa, 1-20 átomos de carbono (por ejemplo, C_1 - C_{10}). Ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, y t-butilo. El término "alquenilo" se refiere a un hidrocarburo monovalente recto o ramificado que contiene 2-20 átomos de carbono (por ejemplo, C_2 - C_{10}) y uno o más enlaces dobles. Ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, alilo, y 1,4-butadienilo. El término "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo monovalente recto o ramificado que contiene 2-20 átomos de carbono (por ejemplo, C_2 - C_{10}) y uno o más enlaces triples. Ejemplos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 1 - y 2-butinilo, y 1-metil-2-butinilo. El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. Ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, y tert-butoxi. El término "amino" se refiere a NH_2 , alquilamino, o arilamino. El término "alquilamino" se refiere a un radical alquilo -N(R)- en el que R puede ser H, alquilo, alquenilo, alquinilo,

cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo saturado monovalente que tiene 3 a 30 átomos de carbono (por ejemplo, C_3-C_{12}). Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 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 3 a 30 carbonos (por ejemplo, C_3-C_{12}) y uno o más enlaces dobles. Ejemplos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, y cicloheptenilo. El término "heterocicloalquilo" se refiere un sistema de anillo monocíclico monovalente no aromático de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros que tiene uno o más heteroátomos (tal como O, N, S, o Se). Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, y tetrahidrofuranilo. El término "heterocicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillo monovalente no aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros que tiene uno o más heteroátomos (tal como O, N, S, o Se) y uno o más enlaces dobles.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico monovalente de 6 carbonos, bicíclico de 10

carbonos, tricíclico de 14 carbonos. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, y antraceno. El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico de 5-8 miembros aromático monovalente, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros que tiene uno o más heteroátomos (tal como O, N, S, o Se). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, furilo, imidazolilo, benzimidazolilo, pirimidinilo, tienilo, quinolinilo, indolilo, tetrazol, y tiazolilo.

Alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalqueno, amino, arilo, y heteroarilo mencionado anteriormente incluyen unidades estructurales sustituidas y no sustituidas. Los posibles sustituyentes en amino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalqueno, arilo, y heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{20} , cicloalqueno C_3-C_{20} , heterocicloalquilo C_1-C_{20} , heterocicloalqueno C_1-C_{20} , alcoxi C_1-C_{10} , arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino, alquilamino C_1-C_{10} , arilamino, hidroxilo, halo, oxo ($O=$), tio ($S=$), tio, sililo, alquiltio C_1-C_{10} , ariltio, C_1-C_{10} alquilsulfonilo, arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amidino, mercapto, amido, tioureido, tiocianato, sulfonamido, guanidina, ureido, ciano, nitro, acilo, tioacilo, aciloxi, carbamido, carbamilo ($-C(O)NH_2$), carboxilo ($-COOH$), y éster carboxílico. Por otra parte, posibles sustituyentes en

alquilo, alquenilo, o alquinilo incluyen todos los sustituyentes mencionados anteriormente excepto alquilo C₁-C₁₀. También se pueden fusionar entre sí cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, y heteroarilo.

Los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo descritos aquí incluyen los compuestos en sí mismos, así como también sus sales, sus solvatos, y sus profármacos, si es aplicable. Una sal, por ejemplo, se puede formar entre un anión y un grupo cargado positivamente (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, metanesulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalenosulfonato, y acetato. De manera similar, también se puede formar una sal entre un catión y un grupo cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto de hidroxamato de indolilo o indolinilo. Los cationes adecuados incluyen iones de sodio, iones de potasio, iones de magnesio, iones de calcio, y un catión de amonio tal como ión de tetrametilamonio. Los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo también incluyen aquellas sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario. Ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, que, luego de

administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo activos.

En otro aspecto, esta invención se relaciona con un método para inhibir la actividad HDAC al poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto de hidroxamato de indolilo o indolinilo descrito anteriormente.

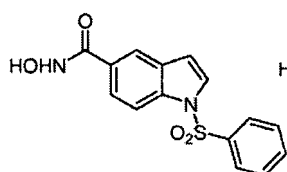
En todavía otro aspecto, esta invención se relaciona con un método para tratar cáncer al administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de hidroxamato de indolilo o indolinilo descrito anteriormente.

También está dentro del alcance de esta invención una composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo descritos anteriormente para uso en el tratamiento de cáncer, así como también este uso terapéutico y el uso de los compuestos para la fabricación de un medicamento para tratar cáncer.

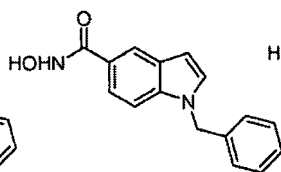
Los detalles de una o más realizaciones de la invención se establecen en la descripción adelante. Otras características, objetos, y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

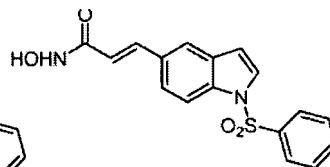
Se muestran adelante los compuestos de ejemplo descritos
aquí:



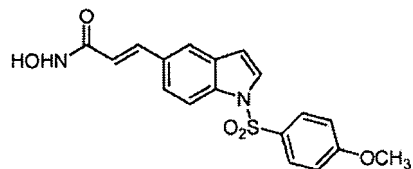
Compuesto 1



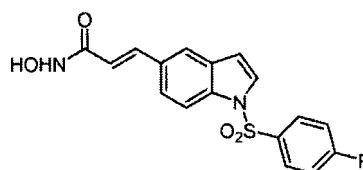
Compuesto 2



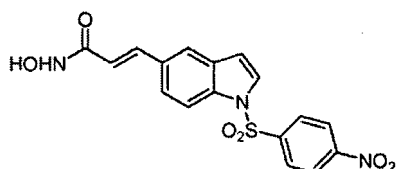
Compuesto 3



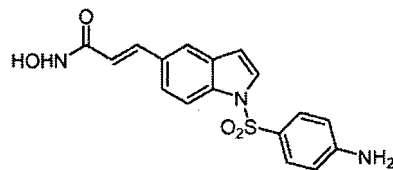
Compuesto 4



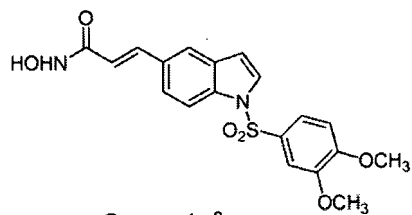
Compuesto 5



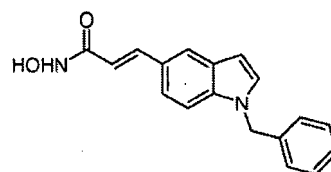
Compuesto 6



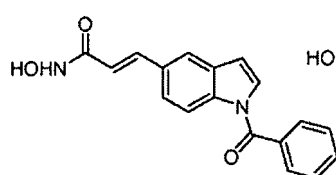
Compuesto 7



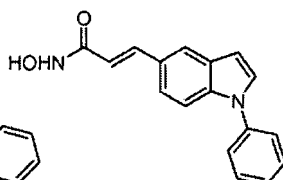
Compuesto 8



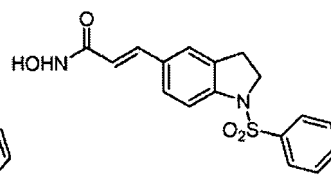
Compuesto 9



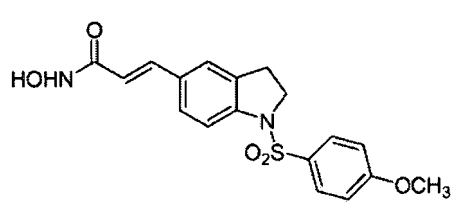
Compuesto 10



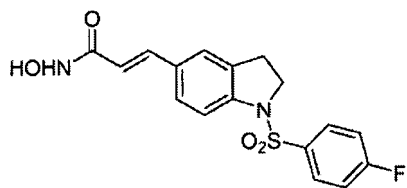
Compuesto 11



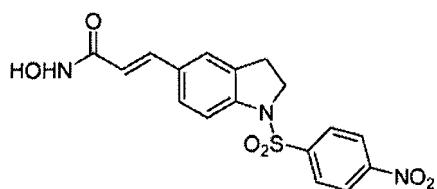
Compuesto 12



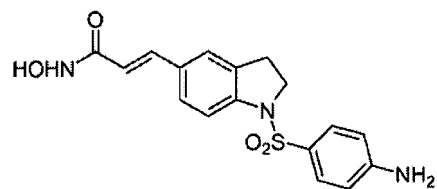
Compuesto 13



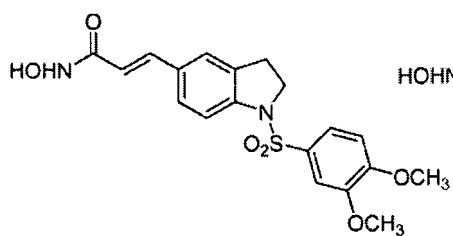
Compuesto 14



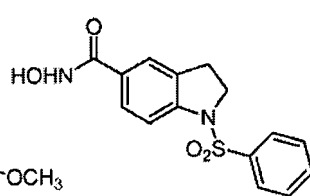
Compuesto 15



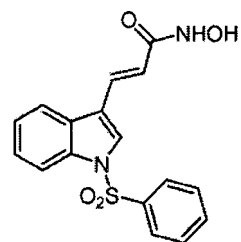
Compuesto 16



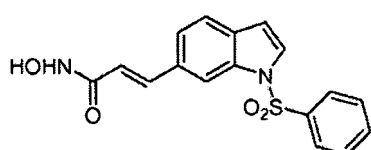
Compuesto 17



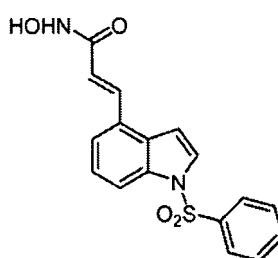
Compuesto 18



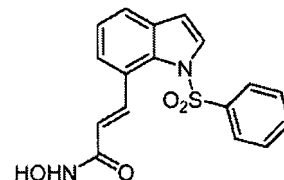
Compuesto 19



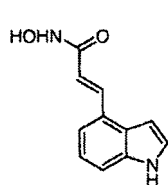
Compuesto 20



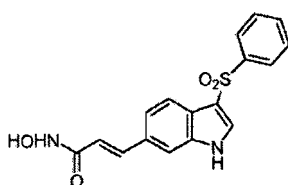
Compuesto 21



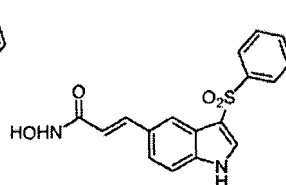
Compuesto 22



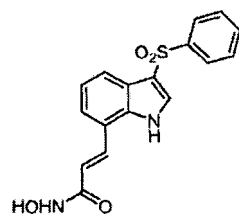
Compuesto 23



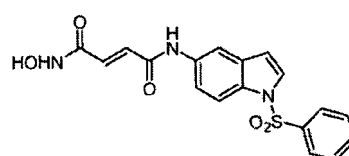
Compuesto 24



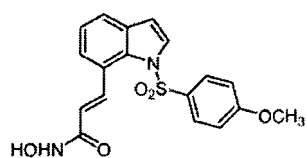
Compuesto 25



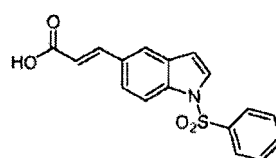
Compuesto 26



Compuesto 27



Compuesto 28



Compuesto 29

Los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo descritos aquí se pueden preparar mediante transformaciones químicas convencionales (incluyendo metodologías del grupo protector), por ejemplo, aquellas descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos.

Un compuesto de hidroxamato de indolilo o indolinilo así sintetizado se puede purificar adicionalmente mediante cromatografía de columna flash, cromatografía líquida de alto desempeño, cristalización, o cualesquier otros métodos adecuados.

Los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo mencionados aquí pueden contener un enlace doble no aromático y uno o más centros asimétricos. Sin embargo, estos pueden ocurrir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros únicos, diastereómeros individuales, mezclas diastereoméricas, y formas isoméricas cis- o trans-. Se contemplan todas las formas isoméricas.

También están dentro del alcance de esta invención (1) una composición farmacéutica que contiene una cantidad efectiva de por lo menos uno de los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo de esta invención y un portador farmacéuticamente aceptable, y (2) un método para tratar cáncer al administrar a un sujeto en necesidad de este tratamiento una cantidad efectiva de tal compuesto de hidroxamato de indolilo o indolinilo.

Como se utiliza aquí, el término "tratar" se refiere a administrar un compuesto de hidroxamato de indolilo o indolinilo a un sujeto que tiene cáncer, o tiene un síntoma de o una predisposición hacia este, con el propósito de curar, sanar, aliviar, alterar, remediar, mejorar, afectar, o reducir el riesgo del trastorno, los síntomas de o la predisposición hacia el cáncer. El término "una cantidad efectiva" se refiere a la cantidad del agente activo que se requiere para conferir el efecto terapéutico pretendido en el sujeto. Las cantidades efectivas pueden variar, como se reconoce por aquellos expertos en la técnica, dependiendo de la ruta de administración, uso de excipiente, y la posibilidad de co-uso con otros agentes. El cáncer que se puede tratar mediante los métodos de la invención que incluyen tumores sólidos y hematológicos de diversos órganos. Ejemplos de tumores sólidos incluyen cáncer pancreático; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de mama, que incluye cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, que incluye cáncer de próstata dependiente de andrógeno e

independiente de andrógeno; cáncer renal, que incluye, por ejemplo, carcinoma metastásico de células renales; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón, que incluye, por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), carcinoma bronquioloalveolar (BAC), y adenocarcinoma del pulmón; cáncer de ovario, que incluye, por ejemplo, cáncer peritoneal primario o epitelial progresivo; cáncer cervico-uterino; cáncer gástrico; cáncer esofágico; cáncer de cabeza y cuello, que incluye, por ejemplo, carcinoma espino-celular de cabeza y cuello; melanoma; cáncer neuroendocrino, que incluye tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores de cerebro, que incluyen, por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme de adulto, y astrocitoma anaplásico de adulto; cáncer óseo; y sarcoma de tejido blando. Ejemplos de cáncer hematológico incluyen leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mielógena crónica (CML), que incluye CML de fase acelerada y CML de fase blástica (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crónica (CLL); enfermedad de Hodgkin (HD); linfoma no Hodgkin (NHL), que incluye linfoma folicular y linfoma de células del manto; linfoma de célula B; linfoma de célula T; mieloma múltiple (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicos (MDS), que incluye anemia resistente (RA), anemia resistente con sideroblastos en anillo (RARS), (anemia resistente con exceso de blastos (RAEB), y RAEB en transformación (RAEB-T); y síndromes mieloproliferativos.

Para practicar el método de esta invención, la composición farmacéutica descrita anteriormente se puede administrar, parenteralmente, mediante rociado por inhalación, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o por medio de un reservorio implantado. El término "parenteral" como se utiliza aquí incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intralesional, y intracraneal.

Una composición inyectable estéril, por ejemplo, una suspensión acuosa inyectable estéril o suspensión oleaginosa, se puede formular de acuerdo con las técnicas conocidas en el arte utilizando agentes de dispersión o humectantes adecuados (tal como Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Adicionalmente, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión (por ejemplo, mono- o diglicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, tal como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tal como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones

polioxiethylatadas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetil celulosa o agentes dispersantes similares. Otros tensoactivos comúnmente utilizados tal como Tweens o Spans u otros agentes emulsificantes similares o mejoradores de biodisponibilidad que se utilizan comúnmente en la fabricación de formas sólidas farmacéuticamente aceptables, líquidos, u otras formas de dosificación que también se pueden utilizar para los propósitos de la formulación.

Una composición para administración oral puede ser cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no se limita a, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores que se utilizan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio, también se agregan típicamente. Para administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones o emulsiones acuosas se administran oralmente, el ingrediente activo se puede suspender o disolver en una fase aceitosa combinada con agentes de suspensión o emulsificantes. Si se desea, se pueden agregar ciertos agentes endulzantes, saborizantes, o colorantes. Una composición de aerosol nasal o composición de inhalación se puede preparar de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de la formulación

farmacéutica. Una composición que contiene el compuesto de hidroxamato de indolilo o indolinilo también se puede administrar en la forma de supositorios para administración rectal.

El portador en la composición farmacéutica puede ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con el ingrediente activo de la formulación (y preferiblemente, capaz de estabilizarlo) y no es perjudicial para el sujeto que se va a tratar. Uno o más agentes solubilizantes (por ejemplo, ciclodextrinas) que forman complejos más solubles con los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo activos se puede utilizar como portadores farmacéuticos para el suministro de los compuestos activos. Ejemplos de otros portadores incluyen dióxido de sílice coloidal, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, y D&C Yellow # 10.

Los ensayos *in vitro* adecuados se pueden utilizar para evaluar preliminarmente la eficacia de los compuestos de hidroxamato de indolilo o indolinilo en actividades antineoplásicas tal como inhibir el crecimiento de células de tumor. Los compuestos se pueden examinar adicionalmente por su eficacia para tratar cáncer. Por ejemplo, un compuesto se puede administrar a un animal (por ejemplo, un modelo de ratón) que tiene cáncer y luego se evalúan sus efectos terapéuticos. Con base en los resultados, un rango de dosificación apropiado y también se puede determinar la ruta de administración.

carboxilato (1) (0.30 g, 1.71 mmol), TBAHS (0.19 g, 0.26 mmol) y KOH (0.19 g, 3.42 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se agita durante 20 min, se agrega cloruro de bencenosulfonilo (0.32 ml, 2.57 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche antes de que se detenga con agua y se extraiga con CH_2Cl_2 (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida para dar un residuo amarillo.

Ácido 1-Bencenosulfonil-1H-indol-5-carboxílico (3): se agrega solución acuosa de LiOH 1M (3.87 mL, 3.87 mmol) a una solución de crudo 2 en dioxano (15 mL). La mezcla se agita a 40° C durante la noche y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en agua. Luego se agrega HCl concentrado en la solución para alcanzar pH <7 para dar una precipitación, que se seca bajo vacío para proporcionar 3 (0.38 g) como un sólido blanco, 74% de rendimiento. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 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).

Hidroxamida de ácido 1-Bencenosulfonil-1H-indol-5-carboxílico (Compuesto 1): se agrega NH_2OTHP (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 agita a temperatura ambiente durante 2 h antes de que se detenga con agua y se extraiga

con EtOAc (15 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 : CH_3OH = 30 : 1 : 1% $\text{NH}_3(\text{ac})$) para dar un sólido blanco, que se trata con TFA (1.70 mL, 22.89 mmol) en la presencia de CH_3OH (31 mL). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente antes que se concentre bajo presión reducida para dar un residuo blanco. El residuo se recristaliza con CH_3OH para proporcionar el Compuesto 1 (0.10 g). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 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, 2H), 7.94-7.97 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.53 Hz, 1H); HRMS (EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^+): calculado, 316.0518; encontrado, 316.0518.

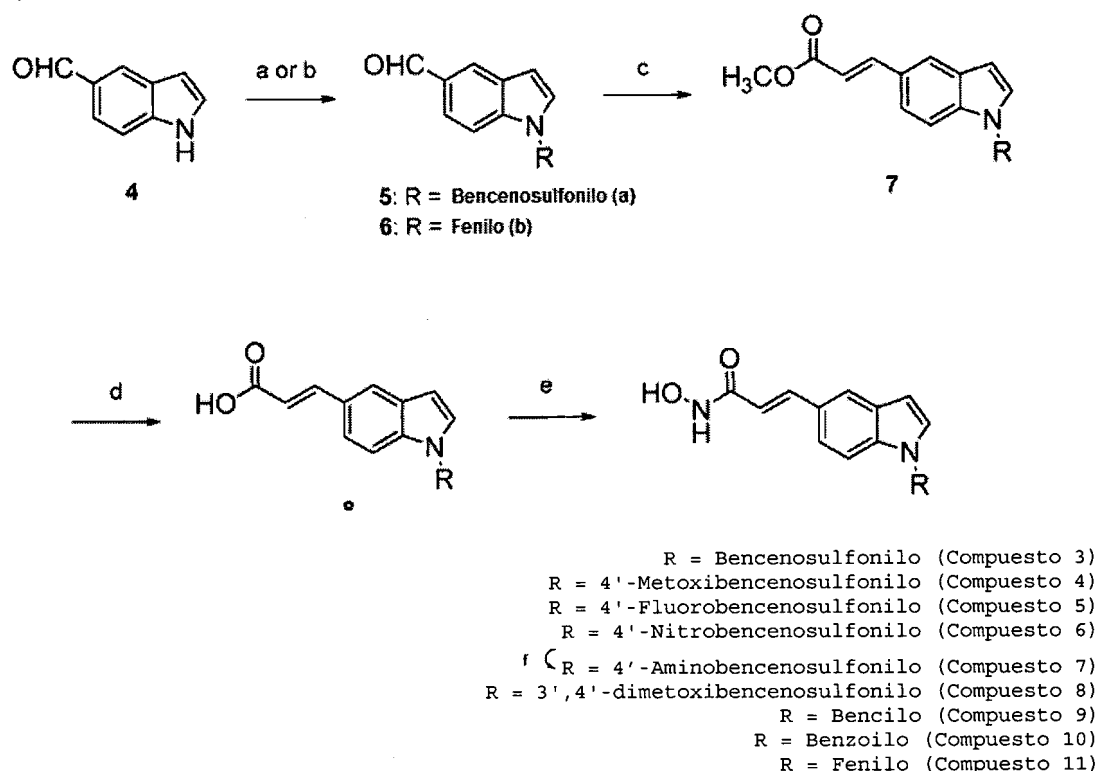
Ejemplo 2: Síntesis de hidroxamida de ácido 1 -bencil- 1 H-indol-5-carboxílico (Compuesto 2)

El Compuesto 2 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 1.

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 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). MS (EI) m/z : 266. HRMS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+): calculado, 266.1055; encontrado, 266.1057.

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

Esquema 2



El compuesto 3 se sintetiza por medio de la ruta como se muestra en el Esquema 2 anterior (reactivos y condiciones: a) cloruro de bencilo, cloruro de benzoilo, 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 1M (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 metil indol-5-carboxilato (4) (1.00 g, 6.89 mmol), bisulfato de tetrabutilamonio (0.35 g, 1.03 mmol) y KOH (0.77 g, 13.78 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) se agita durante

20 min, se agrega cloruro de bencenosulfonilo (1.32 ml, 10.33 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche antes de que se detenga con agua y se extraiga con CH_2Cl_2 (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida para dar un residuo amarillo, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc: n-hexano = 1 : 2) para proporcionar 5 (1.79 g) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 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): Metil (trifenilfosforanilideno) acetato (2.52 g, 7.53 mmol) se agrega a una solución de 5 (1.79 g, 6.27 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche antes de que se detenga con agua y se extraiga con CH_2Cl_2 (25 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida para dar un residuo amarillo, que luego se purifica por cromatografía en gel de sílice (EtOAc: n-hexano= 1 : 3) para proporcionar 7 (2.08 g) como un sólido blanco.

Ácido 3-(1-Bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-acrílico (8): se agrega solución acuosa de LiOH 1M (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 agita a 40° C durante la noche y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en agua. Luego se agrega HCl concentrado a la solución para alcanzar pH ácido para dar la precipitación, que se seca mediante vacío para proporcionar 8 (1.72 g) como un sólido blanco. ^1H RMN (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).

3-(1-Bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida

(Compuesto 3): se agrega NH_2OTHP (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 agita a temperatura ambiente durante 3 h antes de que se detenga con agua y se extraiga con EtOAc (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 : CH_3OH = 30 : 1 : 1% $\text{NH}_3(\text{ac})$) para dar un sólido blanco, que se trata con TFA (6.90 ml, 92.90 mmol) en la presencia de CH_3OH (140 mL). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla se concentra bajo presión reducida para dar un residuo blanco, que se recristaliza por CH_3OH para proporcionar el Compuesto 3 (0.85 g) como un sólido rojo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 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, $J = 13 = 3.6$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H). MS (EI) m/z : 327 (100%), 342 (M^+ , 3%). HRMS (EI) para $C_{17}H_{14}N_2O_4S$ (M^+): calculado, 342.0674; encontrado, 342.0673.

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

El Compuesto 4 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 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). LCIMS m/z : 373 (M^+). HRMS (EI) para $C_{18}H_{16}N_2O_5$ (M^+): calculado, 372.0780; encontrado, 372.0779.

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

El Compuesto 5 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 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). LCIMS m/z : 361 (M^+). HRMS (EI) para $C_{17}H_{13}FN_2O_4S$ (M^+): calculado, 360.0580; encontrado, 360.0580.

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

El Compuesto 6 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 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 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ (M^+): calculado, 387.0525; encontrado, 387.0523.

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

El Compuesto 7 se sintetiza por medio de la ruta mostrada en el Esquema 2 en el Ejemplo 3. Una suspensión del Compuesto 6 (0.10 g, 0.26 mmol), polvo de hierro (0.05 g, 0.77 mmol) y cloruro de amonio 14 (0.03 g, 0.52 mmol) en alcohol isopropílico (5 ml) y agua (1 ml) se pone en reflujo durante 4 h. Después que se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, se apaga con agua y se extrae con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 : $\text{CH}_3\text{OH} = 10 : 1 : 1\%$ NH_3 (ac) para proporcionar el Compuesto 7 (0.06 g). ^1H RMN (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 $C_{17}H_{15}N_3O_4S$ (M^+): calculado, 357.0783; encontrado, 357.0785.

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

El compuesto 8 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3. 1H RMN (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 9: Síntesis de 3-(1 -bencil- 1 H-indol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 9)

El Compuesto 9 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3. 1H RMN (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). LCIMS m/z : 293 (M^+). HRMS (EI) para $C_{18}H_{16}N_2O_2$ (M^+): calculado, 292.1212; encontrado, 292.1213.

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

El Compuesto 10 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3. ^1H RMN (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). MS (EI) m/z : 306. HRMS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): calculado, 306.1004; encontrado, 306.1006.

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

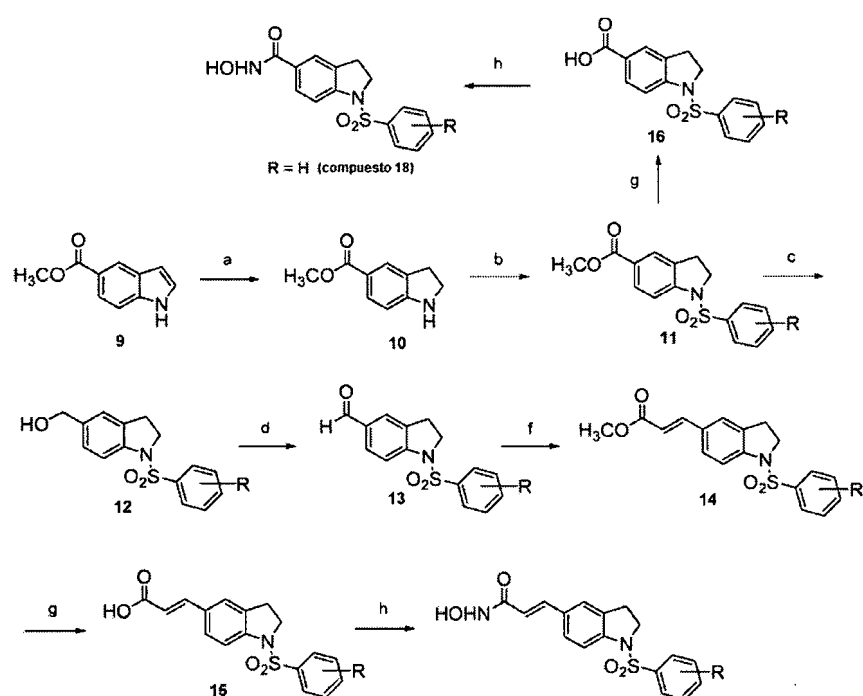
1-Fenil-1H-indol-5-carbaldehído (6): La suspensión de metil indol-5-carboxilato (4) (0.70 g, 4.82 mmol), 4-yodobenceno (0.65 mL, 5.79 mmol), K_2CO_3 (0.93 g, 6.75 mmol), CuO (0.04 g, 0.48 mmol) en DMF (2 mL) se pone en reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se apaga con agua, seguido por extracción con EtOAc (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida para dar un residuo amarillo, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc: n-hexano = 1 : 4) para proporcionar 6 (0.30 g). ^1H RMN (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 prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3 utilizando el compuesto 6 en

lugar de 5. ^1H RMN (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). MS (EI) m/z : 278. HRMS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+): calculado, 278.1055; encontrado, 278.1055.

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

Esquema 3



R = H (Compuesto 12)
 R = 4'-OCH₃ (Compuesto 13)
 R = 4'-F (Compuesto 14)
 R = 4'-NO₂ (Compuesto 15)
 R = 4'-NH₂ (Compuesto 16)
 R = 3',4'-diOCH₃ (Compuesto 17)

El Compuesto 12 se sintetiza por medio de la ruta como se muestra en Esquema 3 anterior (reactivos y condiciones: (a) NaBH₃CN, AcOH; (b) Cloruro de bencenosulfonilo, 4-metoxicloruro de bencenosulfonilo, 3,4-dimetoxicloruro de bencenosulfonilo, 4-fluorocloruro de bencenosulfonilo, o 4-

nitrocloruro de bencenosulfonilo, piridina; (c) LiAlH_4 , THF; (d) PDC, MS, CH_2Cl_2 ; f) $\text{Ph}_3\text{P} = \text{CHCOOCH}_3$, CH_2Cl_2 ; (g) LiOH 1M (ac), dioxano; (h) (i) NH_2OTHP , PyBOP, NEt_3 , DMF; (ii) TFA, MeOH; (i) Fe, NH_4Cl , Isopropanol, H_2O).

metil éster de ácido 2,3-Dihidro-1H-indol-5-carboxílico (10): se agrega cianoborohidruro de sodio (0.16 g, 2.57 mmol) a una solución de metil indol-5-carboxilato (9) (0.30 g, 1.71 mmol) en AcOH (2 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2 h antes de que se detenga con agua a 0 °C. Se agrega NaOH concentrado para alcanzar pH=10. La capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (15 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida para dar un residuo amarillo, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc: n-hexano = 1 : 2) para proporcionar 10 (0.28 g). ^1H RMN (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).

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 agrega cloruro de bencenosulfonilo (0.40 ml, 3.16 mmol). La mezcla de reacción se pone en reflujo durante la noche. La mezcla luego se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc: n-hexano = 1 : 3) para proporcionar 11 (0.40 g). ^1H RMN (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).

(1-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) -

metanol(12): se agrega LAH (0.10 g, 2.52 mmol) a una solución de 11 (0.40 g, 1.26 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2 h antes de que se detenga con agua y luego se extrae con CH_2Cl_2 (15 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc: n-hexano = 1 : 1) para proporcionar 12 (0.24 g). ^1H RMN (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 agregan 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 agita a temperatura ambiente durante la noche antes que se filtre a través de celita. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida luego se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc: n-hexano = 1 : 2) para proporcionar 13 (0.19 g). ^1H RMN (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 agrega metil (trifenilfosforanilideno) acetato (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 agita a temperatura ambiente durante 3h antes que se apague con agua y luego se extrae con CH_2Cl_2 (15 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida para dar un residuo amarillo, que luego se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc: n-hexano = 1 : 3) para proporcionar 14 (0.20 g).

ácido 3-(1-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acrílico (15): se agrega solución acuosa de LiOH 1M (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 agita a 40 °C durante la noche antes que se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en agua y se agrega HCl concentrado hasta pH ácido para dar la precipitación, que se seca mediante vacío para proporcionar 15 (0.16 g). ^1H RMN (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 agrega 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), trietilamina (0.12 mL, 0.88 mmol) en DMF (1.5 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h antes de que se detenga con agua, seguido por extracción con EtOAc (15 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 : CH_3OH = 30 : 1 : 1% $\text{NH}_3(\text{ac})$) para dar un sólido blanco, que se trata con TFA (1.13 mL, 15.21 mmol) en la presencia de CH_3OH (25 mL) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para dar un residuo blanco, que se recristaliza por CH_3OH para proporcionar el Compuesto 12 (0.12 g). ^1H RMN (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). MS (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^+): calculado, 344.0831; encontrado, 344.0829.

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

El Compuesto 13 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 12. ^1H RMN (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-hidroxiacrilamida (Compuesto 14)

El Compuesto 14 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 12. ^1H RMN (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 prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 12. ^1H RMN (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-hidroxiacrilamida (Compuesto 16)

El Compuesto 16 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 7 partiendo del compuesto 15. ^1H RMN (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).

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

El Compuesto 17 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 12. ^1H RMN (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 hidroxamida de ácido 1-bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico (Compuesto 18)

El Compuesto 18 se sintetiza por medio de la ruta como se muestra en el Esquema 3 en el Ejemplo 12 anterior.

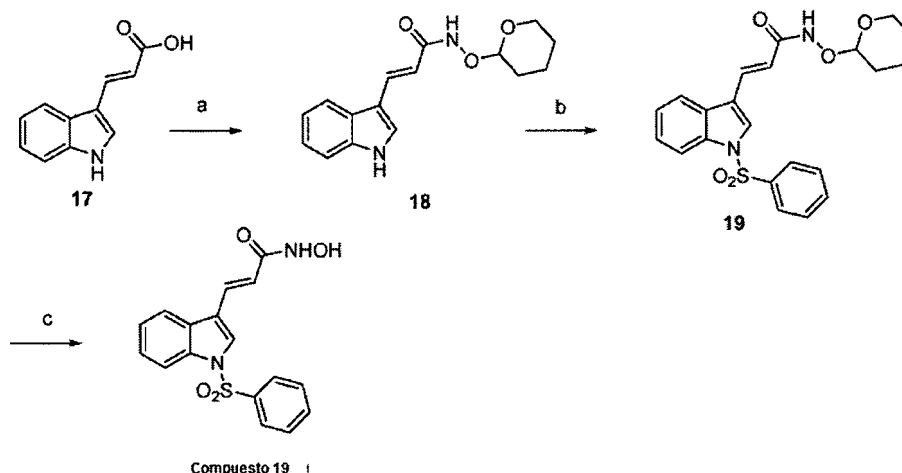
Ácido 1-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico (16): se agrega solución acuosa de LiOH 1M (2.4 ml, 2.40 mmol) a una solución de 11 (0.38 g, 1.20 mmol) en dioxano (15 mL). La mezcla de reacción se agita a 40° C durante la noche y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en agua y se agrega HCl concentrado hasta pH ácido para dar la precipitación, que se seca mediante vacío para proporcionar 16 (0.34 g). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 2.97 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.99 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.5 1-7.54 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.84-7.88 (m, 3H).

hidroxamida de ácido 1-Bencenosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico (Compuesto 18): se agrega NH₂OTHP (0.12 g, 0.99 mmol) a una solución de 16 (0.25 g, 0.82 mmol), PyBOP (0.46 g, 0.87 mmol), trietilamina (0.28 ml, 1.98 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h antes de que se detenga con agua, seguido por extracción con EtOAc (15 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂: CH₃OH = 30 : 1 : 1% NH₃(ac) para dar un sólido blanco, que se trata con TFA (2.7 ml, 36.35 mmol) en la presencia de CH₃OH (52 mL) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para dar un residuo blanco, que se recristaliza por CH₃OH para proporcionar el Compuesto 18

(0.25g). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 2.95 (d, J = 8.49 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 8.52Hz, 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^+): calculado, 318.0674; encontrado, 318.0672.

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

Esquema 4



El Compuesto 19 se sintetiza por medio de la ruta como se muestra en el Esquema 4 anterior (reactivos y condiciones: a) NH_2OTHP , PyBOP, NEt_3 , DMF; b) Cloruro de bencenosulfonilo, KOH, bisulfato de tetra-nbutilamonio, CH_2Cl_2 ; c) TFA, MeOH).

3-(1H-Indol-3-il)-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (18): se agrega NH_2OTHP (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), trietilamina (0.74 ml, 6.41 mmol) en THF (25 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentra bajo presión

reducida. El residuo se disuelve en EtOAc y se apaga con agua, seguido por extracción con EtOAc (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc: n-hexano = 1.5 : 1 : 1% NH₃(ac) para proporcionar 18. ¹H RMN (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): A una suspensión de 18 (0.52 g, 1.82 mmol), bisulfato de tetrabutilamonio (0.09 g, 0.27 mmol) y KOH (0.20 g, 3.63 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se agita durante 20 min, se agrega cloruro de bencenosulfonilo (0.35 ml, 2.72 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se apaga con agua se extrae con CH₂Cl₂ (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra bajo presión reducida para dar un residuo amarillo, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc: n-hexano = 1 : 2) para proporcionar 19 (0.42 g)

3-(1-Bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 19): Una solución de crudo 19 en metanol (50 ml) se trata con TFA (2.2 ml, 29.8 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla

de reacción luego se concentra bajo presión reducida para dar un residuo amarillo, que se recristaliza por CH₃OH para proporcionar el Compuesto 19 (0.1 g); ¹H RMN (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). MS (EI) m/z: 342. HRMS (EI) para C₁₇H₁₄N₂O₄S (M⁺): calculado, 342.0674; encontrado, 342.0673.

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

El Compuesto 20 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3. ¹H RMN (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). MS (EI) m/z: 342.

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

El Compuesto 21 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3. ¹H RMN (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). MS (EI) m/z: 342. HRMS (EI) para $C_{17}H_{14}N_2O_4S$ (M⁺): calculado, 342.0674; encontrado, 342.0674.

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

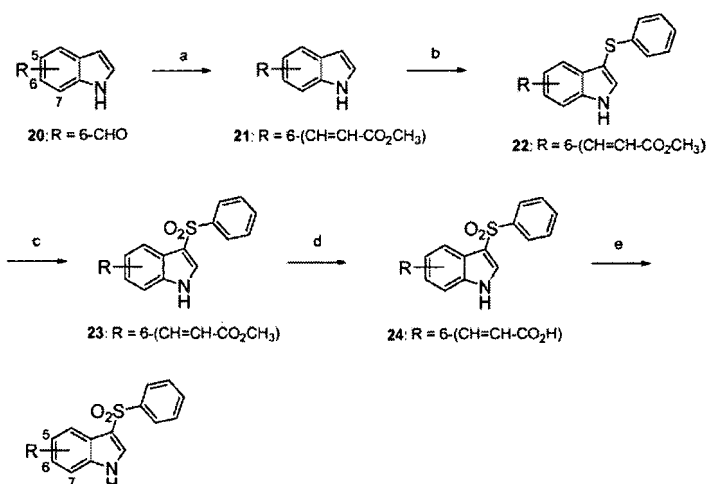
El Compuesto 22 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3. ¹H RMN (500MHz, CD₃OD): δ 5.87 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.15-7.16 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.61 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 15.2 Hz, 1H). MS (EI) m/z: 342. HRMS (EI) para $C_{17}H_{14}N_2O_4S$ (M⁺): calculado, 342.0674; encontrado, 342.0672.

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

El Compuesto 23 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3. ¹H RMN (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). LCIMS m/z: 203 (M⁺ + 1). HRMS (EI) para $C_{11}H_{10}N_2O_2$ (M⁺): calculado, 202.0742; encontrado, 202.0742.

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

Esquema 5



R = 6-(CH=CH-CO-NHOH) (Compuesto 24)
 R = 5-(CH=CH-CO-NHOH) (Compuesto 25)
 R = 7-(CH=CH-CO-NHOH) (Compuesto 26)

El Compuesto 24 se sintetiza por medio de la ruta como se muestra en el Esquema 5 anterior (reactivos y condiciones: (a) Ph₃P=CH-CO₂CH₃, CH₂Cl₂; (b) NaH, Ph-S-S-Ph, DMF; (c) MCPBA, CH₂Cl₂; (d) LiOH, MeOH, H₂O; (e) (i) NH₂OTHP, PyBOP, NEt₃, DMF; (ii) TFA, MeOH).

metil éster de ácido 3-(1H-Indol-6-il)-acrílico (21):

Se agrega metil (trifenilfosforanilideno) acetato (1.38 g, 4.13 mmol) a una solución de 20 (0.5 g, 3.44 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche antes de que se detenga con agua y se extraiga con CH₂Cl₂ (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra bajo presión reducida para dar un residuo amarillo, que luego se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc: n-hexano = 1 : 4) para proporcionar 21 (0.63 g). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 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 agrega 21 (0.63 g, 3.13 mmol) a 0° C. Luego la mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente. Después de agitarse durante 2 h, se agrega fenil disulfuro (0.75 g, 3.44 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche antes de que se detenga con agua a 0° C, seguido por extracción con EtOAc (15 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida para dar un residuo amarillo, que luego se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc: n-hexano = 1 : 3) para proporcionar 22 (0.61 g). ^1H RMN (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 agrega ácido 3-cloroperoxibenzoico (0.77 g, 4.44 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Luego se apaga con NaHCO_3 (ac) saturado a 0 °C, seguido por extracción con CH_2Cl_2 (25 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca

sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida para dar un residuo verde, que luego se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc : $n\text{hexano}$ = 1 : 1) para proporcionar **23** (0.36 g). ^1H RMN (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 agrega hidróxido de litio (0.05 g, 2.11 mmol). La mezcla de reacción se pone en reflujo durante 6 h y luego se concentra bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se disuelve en agua. Se agrega HCl 3N hasta pH ácido y la mezcla se extrae con EtOAc (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida para dar un residuo marrón, que se recrystaliza por EtOH para proporcionar **24** (0.2 g). ^1H RMN (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 agrega NH_2OTHP (0.04 g, 0.37 mmol) a una solución de **24** (0.10 g, 0.31 mmol), PyBOP (0.17 g, 0.33 mmol), trietilamina (0.1 mL, 0.74 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h antes de que se detenga con agua, seguido por extracción con EtOAc (15 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca

sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 : CH_3OH = 30 : 1 : 1% $\text{NH}_3(\text{ac})$) para dar un sólido blanco, que se trata con TFA (0.70 ml, 9.44 mmol) en la presencia de CH_3OH (15 mL) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para dar un residuo blanco, que se recrystaliza por CH_3OH para proporcionar el Compuesto 24 (0.08 g). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 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). MS (EI) m/z : 342. HRMS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^+): calculado, 342.0674; encontrado, 342.0674.

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

El Compuesto 25 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 24. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 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). MS (EI) m/z : 342.

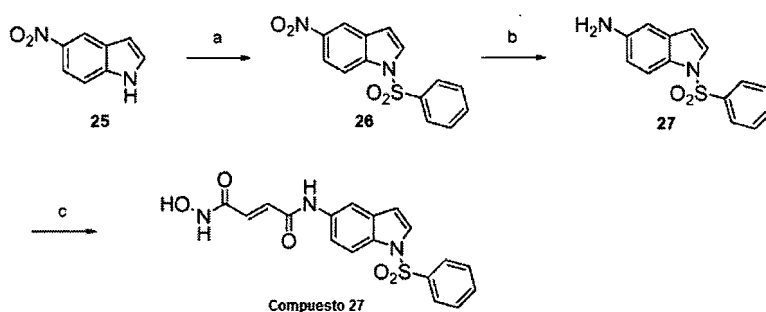
Ejemplo 26: Síntesis de 3-(3-bencenosulfonil- 1H-indol-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 26)

El Compuesto 26 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 24. ^1H RMN (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). MS (EI) m/z : 342. HRMS (EI) para $C_{17}H_{14}N_2O_4S$ (M^+): calculado, 342.0674; encontrado, 342.0673.

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

Esquema 6



El Compuesto 27 se sintetiza por medio de la ruta como se muestra en el Esquema 6 anterior (reactivos y condiciones: (a) cloruro bencenosulfonilo, KOH, TBAHS, CH_2Cl_2 ; (b) Fe, NH_4Cl , IPA, H_2O ; (c) (i) cloruro de fumarilo, THF (ii) $NH_2OH \cdot HCl$, $NaHCO_3$ (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 agita bisulfato de tetrabutilamonio (0.32 g, 0.93 mmol) y KOH (0.69 g, 12.33 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) durante 30 min, se agrega cloruro de bencenosulfonilo (1.18 ml, 9.25 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apaga

con agua se extrae con CH_2Cl_2 (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida para dar un residuo amarillo, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc: n-hexano = 1 : 4) para proporcionar 26 (1.72 g). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 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 la suspensión de 2 (1.16 g, 3.84 mmol) en IPA (38 mL) y agua (9 mL), se agregan hierro (0.64 g, 11.51 mmol) y cloruro de amonio (0.41 g, 7.67 mmol) y se ponen en reflujo durante la noche. Después que la reacción se filtra con celita, el disolvente se concentra bajo presión reducida para dar un residuo marrón, que se disuelve en CH_2Cl_2 y se apaga con agua, seguido por extracción con CH_2Cl_2 (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida para dar un residuo marrón, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc: n-hexano = 1 : 2 : 1% NH_3 (ac) para proporcionar 27 (0.86 g). ^1H RMN (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).

hidroxiamida (1-bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-amida de ácido But-2-enedioico (Compuesto 27): Una solución de 27 (0.20 g, 0.73 mmol) en THF (2 mL) se agrega en forma de gotas a una solución de cloruro de fumarilo (0.08 mL, 0.73 mmol) en THF (1 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min y luego se seca bajo vacío para proporcionar un residuo. El residuo luego se disuelve en THF (mL). En otro recipiente, a una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (0.26 g, 3.77 mmol) en THF (4 mL), se agrega una solución de NaHCO₃ sat. (3 ml), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Los contenidos de ambos recipientes se combinan y se agitan a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se somete a partición entre EtOAc (15 mL x 3) y agua. La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra bajo presión reducida para dar un residuo amarillo, que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂: CH₃OH = 10 : 1 : 1% de AcOH) para proporcionar el Compuesto 27 (0.12 g). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 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 C₁₈H₁₅N₃O₅S (M⁺): calculado, 385.0732; encontrado, 385.0732.

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

El Compuesto 28 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3.

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

El Compuesto 29 se prepara en una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3. ^1H RMN (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 MTT

Las estirpes celulares de leucemia humana K562 (que llevan translocación BCRIABL), NB4 (que expresa la proteína de fusión PML/RARalfa), MV4-11 (que lleva la mutación FLT3-ITD), HL60 (que lleva una mutación nula p53), Kasumi-1 (cromosoma de translocación 8; 21; expresión de equipo c), y U937 (células similares a macrófago) son modelos bien utilizados para el estudio de células de leucemia humana. Las células se suspenden en RPMI 1640 (Life Technologies) que contiene 10 % de FCS. Se siembran 10^4 células por pozo en placas de cultivo de 96 pozos con o sin uno de los compuestos de prueba. Se examinan diversas concentraciones para el

compuesto de prueba. Las viabilidades celulares en las diversas concentraciones de compuesto se determinan 48 hr o 72 hr después de tratamiento utilizando el ensayo de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolio (MTT) (Sigma, working conc. 0.5 mg/ml). El ensayo MTT es un método de ensayo citotóxico bien establecido, que detecta cuantitativamente la actividad de reducción mitocondrial celular de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) para producir un producto de formazan azul oscuro. Los valores de LC_{50} y GI_{50} para cada compuesto de prueba se determinan de acuerdo con lo anterior. GI_{50} se refiere a la concentración del compuesto que resulta en una reducción de 50 % en el aumento neto de las células en las células de control. La inhibición de crecimiento de 50 % se define como $[(Ti - Tz) / (C - Tz)] \times 100 = 50$, en el que, Tz representa el conteo celular al momento cero (cuando no existe aumento de células), C representa el conteo celular del grupo de control (cuando no se agrega el compuesto de prueba) y el Ti representa el conteo celular del grupo tratado con un compuesto de prueba a GI_{50} . La concentración de fármaco que resulta en inhibición de crecimiento total (TGI) se determina cuando $Ti = Tz$. LC_{50} se refiere a la concentración de compuesto que resulta en una pérdida neta de células por 50 % al final del tratamiento de fármaco cuando se compara con el del inicio. La pérdida neta de células luego de tratamiento se define como $[(Ti - Tz) / Tz] \times 100 = -50$.

Las células se siembran en una placa de fondo plano de 96 pozos (2,500 a 3,000 células por pozo). Las células luego se tratan con un compuesto de prueba (Compuesto 3, Compuesto 12, Ara-C, y SAHA) en diversas concentraciones (es decir 0, 5, 10, 15 y 20 μ M) en medio RPMI 1640 complementado con 10 % de FBS a 37° C con un suministro de 5 % de CO₂ durante 48 o 72 hr. El medio de cultivo luego se retira de cada pozo y se agregan 150 μ L de 0.5 mg/mL de MTT en medio RPMI 1640. Después que se incubaba a 37° C durante 2 h, el sobrenadante se retira y se agregan 200 μ L/pozo de DMSO para disolver el tinte MTT restante. La absorbancia a 570 nm en cada pozo se determina utilizando un lector de placa. Cada concentración de compuesto se prueba en 6 duplicados. Los resultados del ensayo MTT obtenidos se muestran en la Tabla 1 adelante.

Tabla 1 Evaluación. Comparativa de la Eficacia de Tratamiento de los presentes compuestos y fármacos anti-neoplásicos comerciales en 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 SRB

Las células A549 de cáncer humano (cáncer de pulmón no microcítico), MDA-MB-231 (cáncer de mama independiente de estrógeno), Hep 3B (hepatoma), y HA22T (hepatoma) se siembran en placas de 96 pozos en medio con 5 % de FBS. Después de 24 h, las células se fijan con 10 % de ácido tricloroacético (TCA) para representar la población celular al momento de la adición del compuesto (T_0). Después de la incubación adicional de DMSO o el compuesto de prueba durante 48 h, las células se fijan con 10 % de TCA y se agrega SRB a 0.4 % (p/v) en 1 % de ácido acético para teñir las células. El SRB no unido se lava mediante 1 % de ácido acético y las células SRB unidas se solubilizan con 10 mM de base Trizma. La absorbancia se lee en una longitud de onda de 515 nm. Utilizando las mediciones de absorbancia del momento cero (T_0), el grupo de control (C), y el crecimiento celular en la

presencia del compuesto (Ti), el porcentaje de crecimiento se calcula en cada uno de los niveles de concentraciones de compuesto. La inhibición de crecimiento de 50 % se define como $[(Ti-T_0)/(C-T_0)] \times 100 = 50$ y GI₅₀ se define como la concentración de compuesto que resulta en una reducción del 50 % en el aumento neto de proteína (como se mide por teñido SRB) en el grupo de control durante la incubación del compuesto. Los resultados se muestran en la Tabla 2 adelante.

Tabla 2

Estirpes 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 Western Blot

Las células PC-3 se tratan con un compuesto de prueba a 1,2.5, o 5 μM en RPMI 1640 complementado con aumento proteína (cuando se mide por teñido SRB) en el grupo de control durante la incubación del compuesto. Los resultados se muestran en la Tabla 2 adelante. 10 % de FBS durante 48 horas. Las células se recolectan y se someten a sonicación.

Las concentraciones de proteína en los lisados resultantes se determinan mediante un equipo de ensayo de proteína Bradford (Bio-Rad, Hercules, CA). El lisado de proteína, que contiene la misma cantidad de proteínas, se somete a 10 % de electroforesis de gel de SDS-poliacrilamida (10 %). Las proteínas en el gel luego se transfieren en una membrana de nitrocelulosa Immobilon (Millipore, Bellerica, MA) en una célula de transferencia semi-seca. La membrana transferida se lava dos veces con solución salina regulada por tris que contiene 0.1 % de Tween 20 (TBST). Después que se bloquea con TBST que contiene 5% de leche sin grasa durante 40 min, la membrana se incuba con un anticuerpo primario específico para Acetil-H3 (anticuerpo obtenido por Upstate Biotechnology, Inc., Lake Placid, NY), H3 (Upstate Biotechnology), Acetil α -tubulina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), fosfo-Akt (Serina 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 1 :3000) en TBST/1 % de leche sin grasa a 4° C durante la noche. La membrana se lava tres veces con TBST durante un total de 15 min y luego se incuba con un anticuerpo IgG anti-ratón o anti-conejo de cabra conjugado con rábano (diluido 1 :3000) durante 1 h a temperatura ambiente. Después que se lava por lo menos tres veces con TBST, se determina la intensidad de la señal para cada banda de proteína.

Se prueban SAHA, los compuestos 3, y 12. Los resultados muestran que, como SAHA, los Compuestos 3 y 12 inhiben la desacetilación de histona y expresión H3 regulada por aumento y la acetilación de tubulina.

OTRAS REALIZACIONES

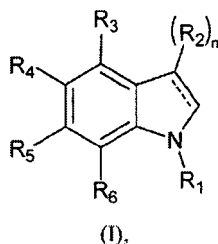
Todas las características descritas en esta especificación se pueden combinar en cualquier combinación. Cada característica descrita en esta especificación se puede reemplazar por una característica alternativa que sirven para el mismo propósito, equivalente, o similar. Sin embargo, a menos que se indique expresamente de otra forma, cada característica descrita es solo un ejemplo de una serie genérica de características equivalentes o similares.

A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de la presente invención, y sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, puede hacer varios cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones. Así, también están dentro del alcance de otras realizaciones de las siguientes realizaciones.

REIVINDICACIONES

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en donde

---- es un enlace sencillo o un enlace doble;

n es 0, 1, o 2;

R₁ es H, alquilo opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, C(O)R_a, o SO₂R_a, en el que R_a es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo; y

cada uno de R₂, R₃, R₄, R₅, y R₆, es independientemente es, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, halo, ciano, nitro, OR_b, SR_b, S(O)R_b, CH=CH-C(O)R_b, CH=CH-C(O)NR_cR_d, NHC(O)-CH=CH-C(O)R_b, NHC(O)-CH=CHC(O)R_cR_d, SO₂NR_cR_d, OC(O)R_b, C(O)R_b, C(O)OR_b, C(O)NR_cR_d, NR_cR_d, NHC(O)R_b,

NHC(O)NR_cR_d, o NHC(S)R_c, en el que cada uno de R_b, R_c, y R_d, independientemente, es H, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, o heterocicloalqueno; y cuando R₁ es SO₂R_a, por lo menos uno de R₂, R₃, R₅, y R₆ es CH=CH-C(O)NR_cR_d, NHC(O)-CH=CH-C(O)R_b, o NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d, o R₄ es CH=CH-C(O)R_b, CH=CH-C(O)NR_cR_d, NHC(O)-CH=CH-C(O)R_b, o NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d, y cuando R₁ es arilo, R₄ es CH=CH-C(O)NHR_c.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R₄ es CH=CH-C(O)R_b, CH=CH-C(O)NR_cR_d, NHC(O)-CH=CH-C(O)R_b, o NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R₄ es C(O)NHOH, CH=CH-C(O)OH, CH=CH-C(O)NHOH, NHC(O)-CH=CH-C(O)OH, o NHC(O)-CH=CH-C(O)NHOH.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R₄ es CH=CH-C(O)NHOH.
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R₁ es SO₂R_a y R_a es arilo o heteroarilo.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R_a es fenilo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi, amino, ciano, o nitro.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde por lo menos uno de R_2 , R_3 , R_5 , y R_6 es $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$, o $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$.
8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde por lo menos uno de R_2 , R_3 , R_5 , y R_6 es $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{NHOH}$, $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, o $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$.
9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R_1 es SO_2R_a y R_a es arilo o heteroarilo.
10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R_a es fenilo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxilo, amino, ciano, o nitro.
11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es SO_2R_a y R_a es arilo o heteroarilo.
12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde R_a es fenilo opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxilo, amino, ciano, o nitro.
13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es uno de los Compuestos 1-29.
14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde el compuesto es 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-N-

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

15. Un método para tratar cáncer, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
16. Un método para tratar cáncer, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 2.
17. Un método para tratar cáncer, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 11.
18. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
19. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 2 y un portador farmacéuticamente aceptable.
20. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 11 y un portador farmacéuticamente aceptable.

COMPUESTOS DE HIDROXAMATO DE INDOLILO O INDOLINILO

Resumen: Compuestos indolilo o indolinilo. También se describe un método para tratar cáncer con estos compuestos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0091329

Bogotá D.C., Septiembre 05 de 2012 - 17:16:21

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	91267	05/09/2012		13.700.400.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	447749610	04/09/2012	39.404.600.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-184615- -00000-0000
Fecha: 2012-10-18 16:27:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0040302

Bogotá D.C., Abril 24 de 2012 - 16:53:25

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	445891644	24/04/2012	43.222.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	300.000.00	300.000.00
				\$300.000.00

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-184615- -00000-0000

Fecha: 2012-10-18 16:27:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 24 de 2012 - 16:53:38

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE L

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐