



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 604**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)	C07D 417/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)	C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)	C07D 401/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 209/52 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)	A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06727119 .7**

96 Fecha de presentación : **15.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1881977**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.01.2008**

54 Título: **Inhibidores de histona desacetilasa.**

30 Prioridad: **19.05.2005 GB 0510204**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.05.2011

73 Titular/es: **CHROMA THERAPEUTICS LIMITED**
93 Milton Park
Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY, GB

72 Inventor/es: **Moffat, David F. C.;**
Patel, Sanjay Ratilal;
Mazzei, Francesca Ann;
Belfield, Andrew James y
Van Meurs, Sandra

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de histona desacetilasa.

Esta invención se refiere a compuestos que inhiben miembros de la familia de enzimas histona desacetilasas y a su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, que incluyen los cánceres, las enfermedades por poliglutamina, por ejemplo la enfermedad de Huntington, enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo artritis reumatoide y rechazo de trasplantes de órganos, diabetes, trastornos hematológicos, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, y las secuelas inflamatorias de las infecciones.

Antecedentes de la Invención

En las células eucarióticas el ADN está asociado con las histonas para formar la cromatina. Aproximadamente 150 pares de bases de ADN se enrollan dos veces alrededor de un octámero de histonas (dos de cada una de las histonas 2A, 2B, 3 y 4) para formar un nucleosoma, la unidad básica de la cromatina. La estructura ordenada de la cromatina necesita ser modificada para permitir la transcripción de los genes asociados. La regulación transcripcional es clave para la diferenciación, la proliferación y la apoptosis, y, por lo tanto, está estrictamente controlada. El control de los cambios en la estructura de la cromatina (y por lo tanto de la transcripción) está mediado por modificaciones covalentes de las histonas, de manera más notable en las colas N-terminales. Las modificaciones covalentes (por ejemplo la metilación, acetilación, fosforilación y ubiquitinación) de las cadenas laterales de los aminoácidos están mediadas enzimáticamente (se puede hallar una revisión de las modificaciones covalentes de las histonas y su papel en la regulación transcripcional en Berger SL 2001 Oncogene 20, 3007-3013; Véase Grunstein, M 1997 Nature 389, 349-352; Wolffe AP 1996 Science 272, 371-372; y Wade PA et al 1997 Trends Biochem Sci 22, 128-132 para revisiones de la acetilación de histonas y la transcripción).

La acetilación de las histonas está asociada a las áreas de la cromatina que son transcripcionalmente activas, mientras los nucleosomas con niveles de acetilación bajos son, generalmente, transcripcionalmente inactivos. El estado de acetilación de las histonas está controlado por dos clases de enzimas de actividades opuestas; las histona acetiltransferasas (HATs) y las histona desacetilasas (HDACs). En las células transformadas, se cree que la expresión inadecuada de las HDACs da como resultado la inactivación de genes supresores tumorales (para una revisión del papel potencial de las HDACs en la tumorigénesis véase Gray SG y Teh BT 2001 Curr Mol Med 1, 401-429). Los inhibidores de las enzimas HDAC se han descrito en la bibliografía, y se ha demostrado que inducen la reactivación transcripcional de ciertos genes, lo que da como resultado la inhibición de la proliferación de las células cancerosas, la inducción de la apoptosis y la inhibición del crecimiento tumoral en animales (para una revisión véase Kelly, WK et al 2002 Expert Opin Investig Drugs 11, 1695-1713). Tales hallazgos indican que los inhibidores de HDAC tienen capacidad terapéutica en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer (Kramer, OH et al 2001 Trends Endocrinol 12, 294-300, Vigushin DM y Coombes RC 2002 Anticancer Drugs 13, 1-13).

Además, otros autores han propuesto que la actividad de HDAC anormal o la acetilación de histonas anormal están implicadas en las siguientes enfermedades y trastornos; enfermedad por poliglutamina, por ejemplo enfermedad de Huntington (Hughes RE 2002 Curr Biol 12, R141- R143; McCampbell A et al 2001 Proc Soc Natl Acad Sci 98, 15179-15184; Hockly E et al 2003 Proc Soc Natl Acad Sci 100, 2041-2046), otras enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo enfermedad de Alzheimer (Hempen B y Brion JP 1996, J Neuropathol Exp Neurol 55, 964-972), enfermedad autoinmunitaria y rechazo de trasplantes de órganos (Skov S et al 2003 Blood 101, 14 30-1438; Mishra N et al 2003 J Clin Invest 111, 539-552), diabetes (Mosley AL y Ozcan S 2003 J Biol Chem 278, 19660 - 19666) y complicaciones diabéticas, infección (que incluye infección protozoaria (Darkin-Rattray, SJ et al 1996 Proc Soc Natl Acad Sci 93, 13143-13147)) y trastornos hematológicos que incluyen talasemia (Witt O et al 2003 Blood 101, 2001-2007). Las observaciones contenidas en estos manuscritos sugieren que la inhibición de HDAC debería tener un beneficio terapéutico en estas enfermedades, y en otras enfermedades relacionadas.

Se han propuesto muchos tipos de compuestos inhibidores de HDAC, y varios compuestos tales se están estudiando clínicamente en la actualidad para el tratamiento de cánceres. Por ejemplo, las siguientes publicaciones de patentes describen tales compuestos:

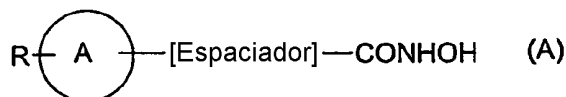
US 5.369.108 y WO 01/18171	WO 03/076421
US 4.254.220	WO 03/076430
WO 01/70675	WO 03/076422
WO 01/38322	WO 03/082288
WO 02/30879	WO 03/087057
WO 02/26703	WO 03/092686
WO 02/069947	WO 03/066579
WO 02/26696	WO 03/011851
WO 03/082288	WO 04/013130
WO 02/22577	WO 04/110989
WO 03/075929	WO 04/092115
WO 03/076395	WO 04/0224991

WO 03/076400
WO 03/076401
WO 05/019174
WO 05/004861
WO 05/007091
WO 05/030704

WO 05/014588
WO 05/018578
WO 05/013958
WO 05/028447
WO 05/02690

5

Muchos de los inhibidores de HDAC conocidos en la técnica tienen un patrón estructural, que se puede representar como en la fórmula (A):



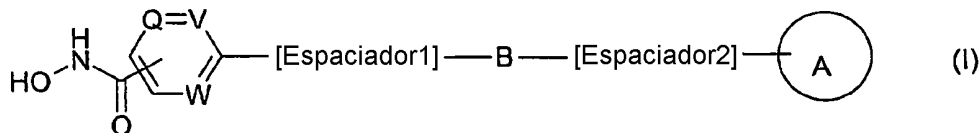
- 10 en la que el anillo A es un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico con sustituyentes opcionales R, y [Espaciador] es un radical espaciador de diversos tipos. El grupo hidroxamato funciona como un grupo de unión de metales, que interacciona con el ión metálico en el sitio activo de la enzima HDAC, que se halla en la base de un bolsillo de la estructura enzimática plegada. El anillo o sistema de anillo A se halla dentro o a la entrada del bolsillo que contiene el ión metálico, y el radical -[Espaciador]- se introduce más profundamente en ese bolsillo uniendo A al grupo de ácido hidroxámico de unión al metal. En la técnica, y ocasionalmente en la presente memoria, el anillo o el sistema de anillo A se denomina a veces de manera informal el "grupo de cabeza" del inhibidor.

Descripción Breve de la Invención

Esta invención hace que esté disponible una clase nueva de inhibidores de HDAC que tienen utilidad farmacéutica en el tratamiento de enfermedades, tales como cánceres, que se benefician de la inhibición intracelular de HDAC.

20 Descripción Detallada de la Invención

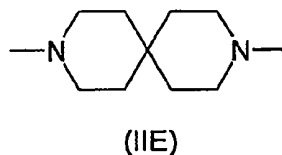
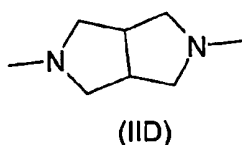
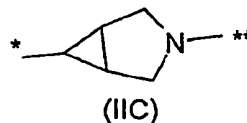
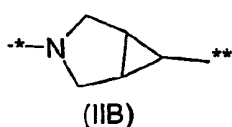
Según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal, N-óxido, hidrato o solvato del mismo:



en la que

Q, V y W representan independientemente -N= o -C=;

- 25 B es un radical divalente seleccionado de (IIB), (IIC), (IID), y (IIE).



en los que el enlace marcado con * está unido al anillo que contiene Q, V y W por medio de -[Espaciador1]-, y el enlace marcado con ** está unido a A por medio de -[Espaciador2]-;

- 30 A es un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico mono-, bi- o tri-cíclico opcionalmente sustituido; y

-[Espaciador1]- y -[Espaciador2]- se seleccionan independientemente de:

(i) un enlace;

(ii) $-O-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NR^1-$, $-C(=O)NR^1-$, $-S(=O)_2NR^1-$, $-NR^1C(=O)-$, $-NR^1S(=O)_2-$, $-NR^1(CH_2)_m-$, $-NR^1C(=O)(CH_2)_m-$, $-NR^1S(=O)_2(CH_2)_m-$, $-NR^2C(=O)NR^1-$, $-NR^1C(=O)(CH_2)_mAr-$, o $-NR^1S(=O)_2(CH_2)_mAr-$, en los que R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , o un sustituyente de nitrógeno, m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 y Ar es un radical fenilo divalente o un radical heteroarilo mono- o bi-cíclico divalente que tiene 5 a 13 miembros en el anillo; y

(iii) un radical alquilenilo C_1-C_6 , alquenilenilo C_2-C_6 o alquinilenilo C_2-C_6 , lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, que puede contener o terminar opcionalmente en un enlace éter ($-O-$), tioéter ($-S-$) o amino ($-NR^A-$) en el que R^A es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , o un sustituyente de nitrógeno;

Aunque la definición anterior incluye potencialmente moléculas de peso molecular elevado, sería preferible, de acuerdo con los principios generales de la práctica de la química médica, que los compuestos que conciernen a esta invención tuvieran pesos moleculares menores de 600.

En otro aspecto amplio, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o un N-óxido, sal, hidrato o solvato del mismo, en la preparación de una composición para la inhibición de la actividad de una histona desacetilasa.

Los compuestos que conciernen a la invención se pueden usar para la inhibición de la actividad de histona desacetilasa, *ex vivo* o *in vivo*.

En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención se pueden usar en la preparación de una composición para el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular, por ejemplo la proliferación de células cancerosas y las enfermedades autoinmunitarias.

Terminología

Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo(C_a-C_b)", en el que a y b son números enteros, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono. Así, cuando a es 1 y b es 6, por ejemplo, el término incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "radical alquilenilo(C_a-C_b) divalente", en el que a y b son números enteros, se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado que tiene de a a b átomos de carbono y dos valencias libres.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquenilo(C_a-C_b)", en el que a y b son números enteros, se refiere a un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono que tiene al menos un enlace doble de estereoquímica E o Z , cuando sea aplicable. El término incluye, por ejemplo, vinilo, alilo, 1- y 2-butenilo y 2-metil-2-propenilo.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "radical alquenilenilo(C_a-C_b) divalente" significa una cadena de hidrocarburo que tiene de a a b átomos de carbono, al menos un enlace doble, y dos valencias libres.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquinilo C_a-C_b ", en el que a y b son números enteros, se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada que tienen de dos a seis átomos de carbono y que tienen además un enlace triple. Este término incluiría, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1- y 2-butinilo, 2-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "radical alquinilenilo(C_a-C_b) divalente", en el que a y b son números enteros, se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente que tiene de a a b átomos de carbono, y al menos un enlace triple.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "carbocíclico" se refiere a un radical mono-, bi- o tricíclico que tiene hasta 16 átomos en el anillo, todos los cuales son carbono, e incluye arilo y cicloalquilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico saturado monocíclico que tiene 3-8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término sin calificar "arilo" se refiere a un radical aromático carbocíclico mono-, bi- o tri-cíclico, e incluye los radicales que tienen dos anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos que están unidos directamente mediante un enlace covalente. Los ejemplos ilustrativos de tales radicales son fenilo, bifenilo y naftilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término sin calificar "heteroarilo" se refiere a un radical aromático mono-, bi- o tri-cíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, e incluye los radicales que tienen dos de tales anillos monocíclicos, o un anillo monocíclico y un anillo arilo monocíclico, que están unidos directamente mediante un enlace covalente. Los ejemplos ilustrativos de tales radicales son tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo,

pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo e indazolilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término sin calificar "heterociclilo" o "heterocíclico" incluye "heteroarilo" tal como se definió anteriormente, y en su significado no aromático se refiere a un radical no aromático mono-, bi- o tri-cíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, y a grupos que consisten en un radical no aromático monocíclico que contiene uno o más de tales heteroátomos que está unido de manera covalente a otro radical o a un radical carbocíclico monocíclico. Los ejemplos ilustrativos de tales radicales son los grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, indolilo, morfolinilo, benzofuranilo, piranilo, isoxazolilo, bencimidazolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, maleimido y succinimido.

A menos que se especifique de otra manera en el contexto que se dé, el término "sustituido", tal como se aplica a cualquier resto en la presente memoria, significa sustituido con hasta cuatro sustituyentes compatibles, cada uno de los cuales puede ser independientemente, por ejemplo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), hidroxi, hidroxialquilo(C₁-C₆), mercapto, mercaptoalquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)tio, fenilo, halógeno (que incluye fluoro, bromo y cloro), trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, nitrilo (-CN), oxo, -COOH, -COOR^A, -COR^A, -SO₂R^A, -CONH₂, -SO₂NH₂, -CONHR^A, -SO₂NHR^A, -CONR^AR^B, -SO₂NR^AR^B, -NH₂, -NHR^A, -NR^AR^B, -OCONH₂, -OCONHR^A, -OCONR^AR^B, -NHCOR^A, -NHCOOR^A, -NR^BCOOR^A, -NHCOOR^A, -NR^BSO₂OH, -NR^BSO₂OR^A, -NHCONH₂, -NR^ACONH₂, -NHCONHR^B, -NR^ACONHR^B, -NHCONR^AR^B, o -NR^ACONR^AR^B en los que R^A y R^B son independientemente un alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo. Un "sustituyente opcional" puede ser uno de los grupos sustituyentes anteriores.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "sustituyente de nitrógeno" significa un sustituyente con un átomo de nitrógeno que se selecciona de lo siguiente:

amino alquilo C₁₋₆ p.ej. aminoetilo, alquil C₁₋₃amino alquilo C₁₋₆, dialquil C₁₋₃ amino alquilo C₁₋₆, hidroxi alquilo C₁₋₆ p.ej. hidroxietilo, alcoxi C₁₋₃ alquilo C₁₋₆ p.ej. metoxietilo, mercapto alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃mercapto alquilo C₁₋₆, carboxamido alquilo C₁₋₆ p.ej. -CH₂CONH₂, aminosulfonil alquilo C₁₋₆ p.ej. -CH₂SO₂NH₂, alquil C₁₋₃aminosulfonil alquilo C₁₋₆ p.ej. -CH₂SO₂NHMe, dialquil C₁₋₃aminosulfonil alquilo C₁₋₆ p.ej. -CH₂SO₂NMe₂, alcanoilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆sulfonilo, aminosulfonilo (-SO₂NH₂) alquil C₁₋₆aminosulfonilo p.ej. -SO₂NHMe, dialquil C₁₋₆aminosulfonilo p.ej. -SO₂NMe₂, fenilaminosulfonilo opcionalmente sustituido, carboxamido (-CONH₂), alquil C₁₋₆aminocarbonilo, dialquil C₁₋₆aminocarbonilo, morfolinil alquilo C₁₋₆, imidazolil alquilo C₁₋₆, triazolil alquilo C₁₋₆, o heterocicloalquil alquilo C₁₋₆ monocíclico, opcionalmente sustituido en el anillo imidazolilo, triazolilo o heterociclilo, p.ej. piperidinil alquilo C₁₋₆, piperazinil alquilo C₁₋₆ o 4-(alquil C₁₋₆)piperazinil alquilo C₁₋₆.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "sal" incluye las sales de adición de bases, de adición de ácidos y las sales cuaternarias. Los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos, p.ej. hidróxidos de sodio y potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, p.ej. hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas, p.ej. N-metil-D-glucamina, colina tris(hidroximetil)amino-metano, L-arginina, L-lisina, N-etil piperidina, dibencilamina y similares. Los compuestos (I) que son básicos pueden formar sales, que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, p.ej. con haluros de hidrógeno tales como ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, p.ej. con ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, benzoico, bencenosulfónico, glutámico, láctico, y mandélico, y similares. Los compuestos de la invención que contienen uno o más centros quirales reales o potenciales, debido a la presencia de átomos de carbono asimétricos, pueden existir en forma de varios enantiómeros o diastereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral. La invención incluye todos los enantiómeros o diastereoisómeros mencionados, y las mezclas de los mismos.

En los compuestos de la invención, en cualquier combinación compatible, y teniendo en cuenta que los compuestos tienen preferiblemente un peso molecular menor de 600:

El anillo que contiene Q, V y W

Cada Q, V y W puede ser -C=, o al menos uno de Q, V y W puede ser -N=, o Q puede ser -C= y V y W pueden ser cada uno -N=; Actualmente se prefiere el caso en el que Q es -C=, V y W son cada uno -N= y el radical HONHC(=O)- está unido en la posición 5 del radical pirimidin-2-ilo resultante.

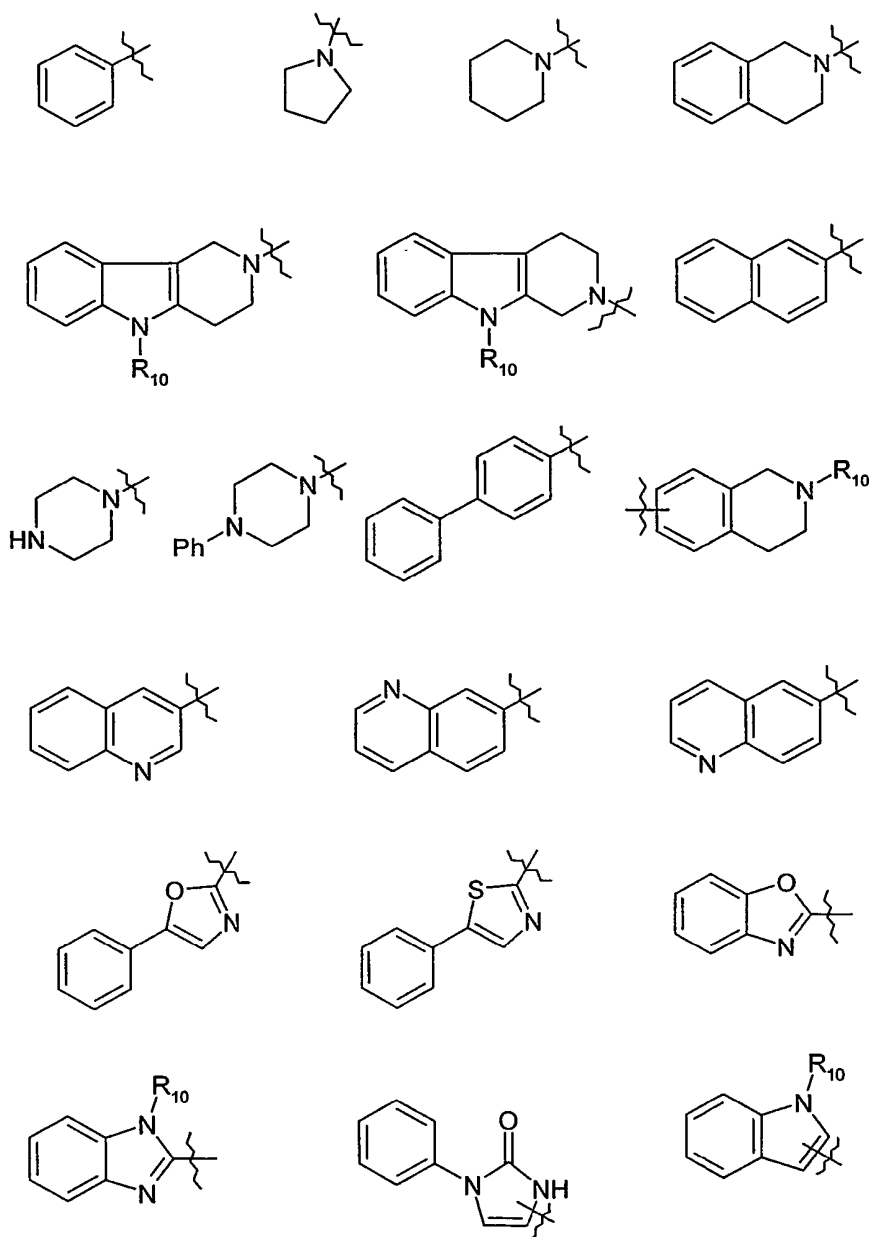
El Anillo A

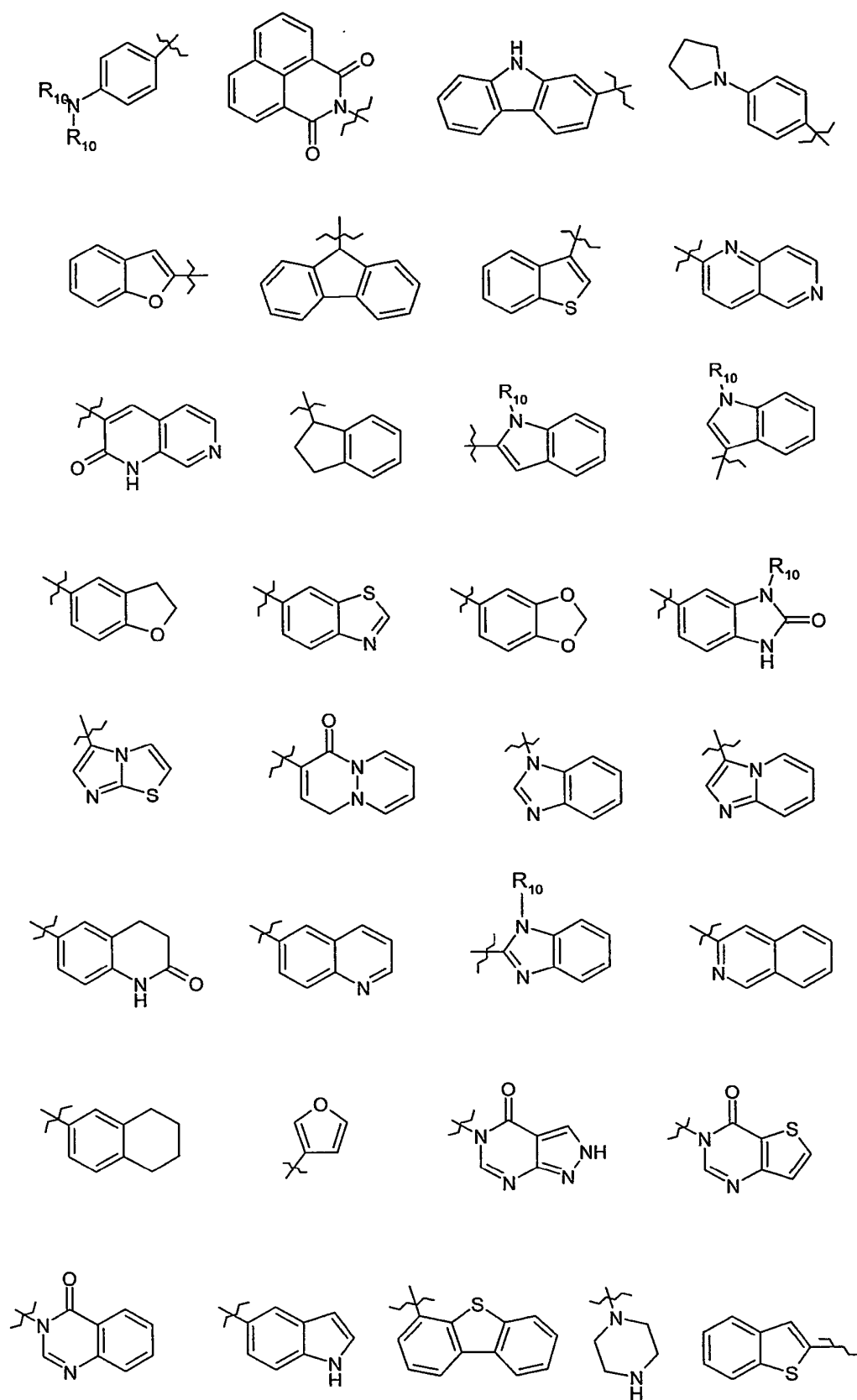
Los radicales del anillo A pueden ser, por ejemplo, radicales carbocíclicos aromáticos opcionalmente sustituidos tales como fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos, o radicales heteroaromáticos opcionalmente sustituidos tales como radicales pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo,

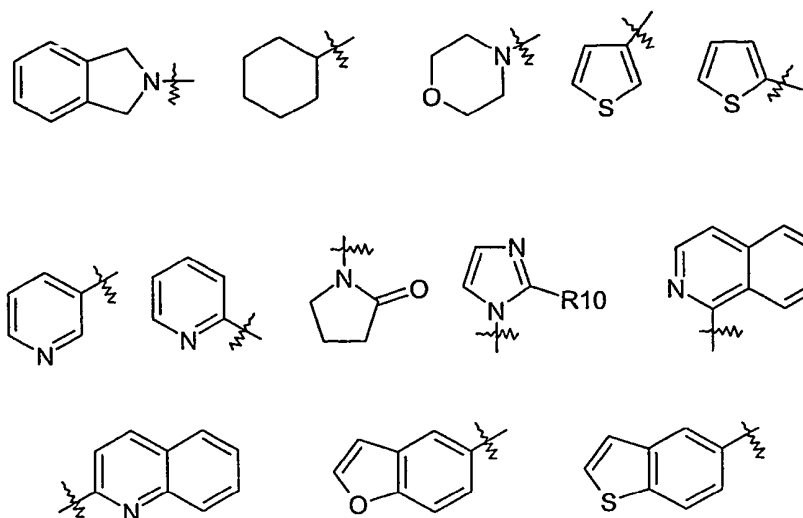
indanilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, imidazo[1,2-a] piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purínilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo opcionalmente sustituidos.

- 5 Los radicales del anillo A pueden ser también, por ejemplo, radicales carbocíclicos y heterocíclicos no aromáticos opcionalmente sustituidos, tales como radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 2-ciclobuten-1-ilo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 3,5-ciclohexadien-1-ilo, tetrahidrofuranilo, pirrolina, p.ej. 2- o 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, p.ej. 1,3-dioxolanilo, imidazolinilo, p.ej. 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, p.ej. 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piranilo, p.ej. 2- o 4-piranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3,5-tritiano, oxazinilo, p.ej. 2H-1,3-, 6H-1,3-, H-1,2-, 2H-1,2- o 4H1,4-oxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, isoxazinilo, oxatiazinilo, p.ej. 1,2,5 ó 1,2,6-oxatiazinilo, o 1,3,5-oxadiazinilo opcionalmente sustituidos.
- 10

Los radicales del anillo A específicos incluyen los siguientes sistemas de anillos, opcionalmente sustituidos:







- 5 en los que R₁₀ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, el enlace cruzado por la línea ondulada conecta con el radical -[Espaciador2]-.

Los sustituyentes opcionales en A pueden ser, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o un metilamino, etilamino, hidroximetilo, hidroxietilo, metiltiol, etiltiol, metoxi, etoxi, n-propoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-aminoetoxi, 3-aminopropoxi, 2-(metilamino)etoxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 3-(dimetilamino)propoxi, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilamino, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino (-NH₂), aminometilo, aminoetilo, dimetilamino, dietilamino, etil(metil)amino, propil(metil)amino, 2-hidroxietilamino, 3-hidroxipropilamino, 2-aminoetilamino, 3-aminopropilamino, 2-(metilamino)etilamino, 2-(etilamino)etilamino, 2-(isopropilamino)etilamino, 3-(isopropilamino)propilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, 2-(dietilamino)etilamino, 2-(metilamino)etil(metil)amino, 3-(metilamino)propil(metil)amino, nitro, ciano, hidroxilo, formilo, carboxilo (-CO₂H), -CH₂CO₂H, -OCH₂CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂Ph, t-butoxicarbonilmetoxi, acetilo, fenacilo, tio, tiometilo, tioetilo, sulfonilo, metilsulfonilo, metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, carboxamido, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, metilaminocarbonilmetilo, -NHC(S)NH₂, sulfonilamino (-NHSO₂H), metilsulfonilamino, dimetilsulfonilamino, aminosulfonilamino, (-NHSO₂NH₂), metilaminosulfonilamino, dimetilaminosulfonilamino, metilaminocarbonilamino, dimetilaminocarbonilamino, acetilamino, fenilcarbonilamino, aminometilcarbonilamino, acetilaminometilo, metoxycarbonilamino, t-butoxicarbonilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁₋₆, amino alquilo C₁₋₆ p.ej. aminoetilo, alquil C₁₋₃amino alquilo C₁₋₆, dialquil C₁₋₃amino alquilo C₁₋₆, hidroxil alquilo C₁₋₆, p.ej. hidroxietilo, alcoxil C₁₋₃ alquilo C₁₋₆, p.ej. metoxietilo, tiol C₁₋₃ alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₃tiol alquilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, alquil C₁₋₅sulfonilo, aminosulfonilo (-SO₂NH₂), alquil C₁₋₆aminosulfonilo, p.ej. -SO₂NHMe, dialquil C₁₋₆aminosulfonilo, p.ej. -SO₂NMe₂, fenilaminosulfonilo opcionalmente sustituido, carboxamido (-CONH₂), carboxamido alquilo C₁₋₆, p.ej. CH₂CONH₂, alquil C₁₋₆aminocarbonilo, dialquil C₁₋₆aminocarbonilo, aminosulfonil alquilo C₁₋₆, p.ej. CH₂SO₂NH₂, alquil C₁₋₃aminosulfonil alquilo C₁₋₆, p.ej. CH₂SO₂NHMe, dialquil C₁₋₃aminosulfonil alquilo C₁₋₆, p.ej. CH₂SO₂NMe₂, morfolinil C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, imidazolil alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, triazolil alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquil C₃₋₆ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, p.ej. piperidinil alquilo C₁₋₆, piperazinil alquilo C₁₋₆, y 4-(alquil C₁₋₆)piperazinil alquilo C₁₋₆.

Los anillos A actualmente preferidos incluyen fenilo, naftilo, quinolin-2-ilo, y 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes que pueden estar presentes en tales anillos A preferidos incluyen halógenos, en particular fluoro y cloro.

Los Espaciadores 1 y 2

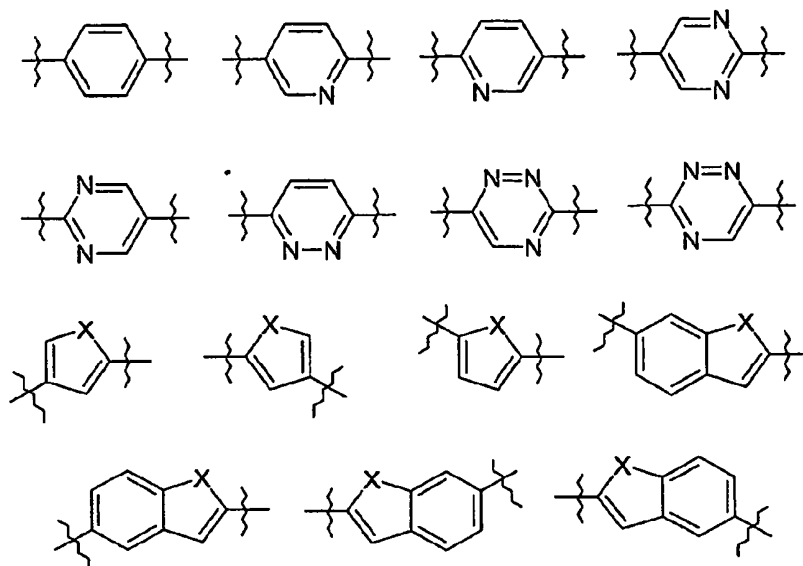
- 35 -[Espaciador1]- y -[Espaciador2]- sirven para unir el radical B divalente al anillo A y al anillo que contiene Q, V y W. Así, se seleccionan independientemente de:

(i) un enlace;

(ii) -O-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)₂-, -NR¹-, -C(=O)NR¹-, -S(=O)₂NR¹-, -NR¹C(=O)-, -NR¹S(=O)₂-, -NR¹(CH₂)_m-, -NR¹C(=O)(CH₂)_m-, -NR¹S(=O)₂(CH₂)_m-, -NR²C(=O)NR¹-, -NR¹C(=O)(CH₂)_mAr-, o -NR¹S(=O)₂(CH₂)_mAr- en los que R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o un sustituyente de nitrógeno, m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 y Ar es un radical fenilo divalente o un radical heteroarilo mono- o bi-cíclico divalente que tiene 5 a 13 miembros en el anillo; y

(iii) un radical alquileo C_1-C_6 , alquilenilo C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6 , lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, que puede contener o terminar opcionalmente en un enlace éter (-O-), tioéter (-S-) o amino (-NR^A-) en el que R^A es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , o un sustituyente de nitrógeno;

Cuando -Ar- está presente en uno de -[Espaciador1]- y -[Espaciador2]- puede ser un radical divalente seleccionado de los siguientes:



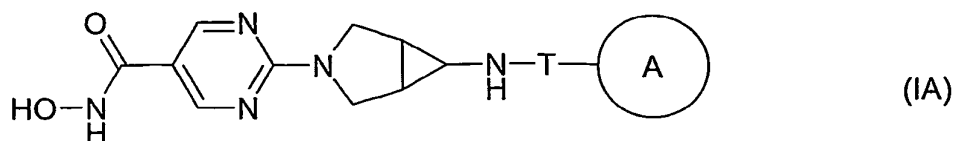
en los que X es O, S o NH. Por ejemplo, -Ar- cuando está presente en uno de -[Espaciador1]- y -[Espaciador2]- puede ser un fenileno divalente, tal como un radical 1,4-fenileno.

Los ejemplos de radicales espaciadores -[Espaciador1]- y -[Espaciador2]- incluyen los presentes en los compuestos de los ejemplos específicos de la presente memoria.

En ciertas realizaciones actualmente preferidas de los compuestos de la invención, el -[Espaciador1]- es un enlace cuando B es un radical divalente, (IIB), (IID) o (IIE), o -NH- cuando B es un radical divalente (IIC).

En ciertas realizaciones actualmente preferidas de los compuestos de la invención, el -[Espaciador2]- es -NHS(=O)₂-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)(CH₂)_m-, -NHS(=O)₂(CH₂)_m-, o -NH(CH₂)_m-, en los que m es 1, 2, 3, 4 ó 5, y en los que el hidrógeno en el átomo de nitrógeno se puede sustituir por un sustituyente de nitrógeno.

Una subclase actualmente preferida de los compuestos de la invención consiste en aquellos de fórmula (IA):



en la que T es -S(=O)₂-, -C(=O)- o -CH₂-, y A es como se definió y se discutió anteriormente.

Los ejemplos específicos de los compuestos de la invención incluyen los siguientes, y sus N-óxidos, sales, hidratos y solvatos:

N-Hidroxi 2-(5-naftalen-2-ilmetilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2[1H]-il)pirimidina-5-carboxamida
 Trifluoroacetato de N-hidroxi 2-{6-[(2-naftilsulfonil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida
 N-Hidroxi 2-{6-[(6-fluoroquinolin-2-ilmetil)amino]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida
 N-Hidroxi 2-{6-[(2-naftilmetil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida
 Hidrocloruro de N-hidroxi 2-[6-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida
 Hidrocloruro de N-hidroxi 2-[6-[(4-clorobencil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida
 N-Hidroxi 2-{6-[(naftalen-2-sulfonil)-(2-piperidin-1-ilet)-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida
 Trifluoroacetato de N-hidroxi 2-{6-[(quinolin-2-ilmetil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida
 Tetratrufluoroacetato de N-hidroxi 2-[5-(4-clorobencil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxamida

N-Hidroxi 2-[5-(naftalen-2-carbonil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]pirimidina-5-carboxamida

Como se mencionó anteriormente, los compuestos que conciernen a la invención son inhibidores de HDAC, y por lo tanto pueden tener uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular, tal como cáncer, en humanos y en otros mamíferos.

- 5 Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a tratamiento. Los niveles de dosis óptimos y la frecuencia de la dosificación se determinarán mediante ensayos clínicos.
- 10 Los compuestos que conciernen a la invención se pueden preparar para la administración mediante cualquier vía coherente con sus propiedades farmacocinéticas. Las composiciones administrables oralmente pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, preparaciones líquidas o en gel, tales como soluciones o suspensiones orales, tópicas, o parenterales estériles. Los comprimidos y las cápsulas para administración oral pueden estar en una forma farmacéutica de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como
- 15 agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; rellenos, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricantes para producción de comprimidos, por ejemplo estearato magnésico, talco, polietilén glicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón de patata, o agentes humectantes aceptables, tales como lauril sulfato sódico. Los comprimidos se pueden revestir según los métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden
- 20 estar en forma de, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o se pueden presentar en forma de un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, jarabe, metil celulosa, jarabe de glucosa, gelatina, grasas hidrogenadas comestibles; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir
- 25 aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como glicerina, propilén glicol, o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

- Para la aplicación tópica mediante inhalación, el fármaco se puede formular para la administración en aerosol, por ejemplo, mediante atomizadores de chorro a presión o atomizadores ultrasónicos, o preferiblemente mediante aerosoles de dosis medidas controlados por un propelente o mediante administración sin propelente de polvos micronizados, por ejemplo, cápsulas de inhalación u otros sistemas de administración de "polvo seco". En tales formulaciones inhaladas puede haber presentes excipientes, tales como, por ejemplo, propelentes (p.ej. Frigen en el caso de aerosoles medidos), sustancias tensoactivas, emulsionantes, estabilizantes, conservantes, aromatizantes, y rellenos (p.ej. lactosa en el caso de inhaladores de polvo). Para la inhalación, hay disponible un gran número de aparatos con
- 30 los que se pueden generar y administrar aerosoles de tamaños de partícula óptimos, mediante el uso de una técnica de inhalación que sea adecuada para el paciente. Además del uso de adaptadores (separadores, extensores) y recipientes en forma de pera (p.ej. Nebulator®, Volumatic®), y dispositivos automáticos que emiten una pulverización en ráfaga (Autohaler®), para los aerosoles de dosis medidas, en particular en el caso de inhaladores de polvo, hay disponibles varias soluciones técnicas (p.ej. Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o los inhaladores descritos, por
- 35 ejemplo, en la solicitud de patente europea EP 0 505 321).

- Para la aplicación tópica en la piel, el fármaco se puede preparar en una crema, loción o pomada. Las formulaciones en crema o pomada que se pueden usar para el fármaco son formulaciones convencionales muy conocidas en la técnica, por ejemplo como se describe en libros de texto habituales de farmacia, tales como la Farmacopea Británica.

- 45 Para la aplicación tópica en el ojo, el fármaco se puede preparar en una solución o suspensión en un vehículo acuoso o no acuoso estéril adecuado. También se pueden incluir aditivos, por ejemplo tampones tales como metabisulfito sódico o edeato disódico; conservantes que incluyen agentes bactericidas y fungicidas, tales como acetato o nitrato fenil mercúrico, cloruro de benzalconio o clorhexidina, y agentes espesantes tales como hipromelosa.

- El ingrediente activo se puede administrar también de manera parenteral en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y de la concentración usada, el fármaco se puede suspender o disolver en el vehículo. De manera ventajosa, se pueden disolver en el vehículo adyuvantes tales como un anestésico local, conservantes y agentes de tamponamiento.

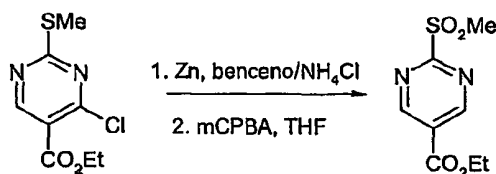
Síntesis

- 55 Existen múltiples estrategias sintéticas para la síntesis de los compuestos (I) que conciernen a la presente invención, pero todos se basan en la química conocida, que el químico orgánico sintético conoce. Así, los compuestos según la fórmula (I) se pueden sintetizar según los procedimientos descritos en la bibliografía habitual, y son muy conocidos para un experto en la técnica. Las fuentes bibliográficas típicas son "Advanced organic chemistry", 4ª edición (Wiley), J March, "Comprehensive Organic Transformation", 2ª edición (Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic

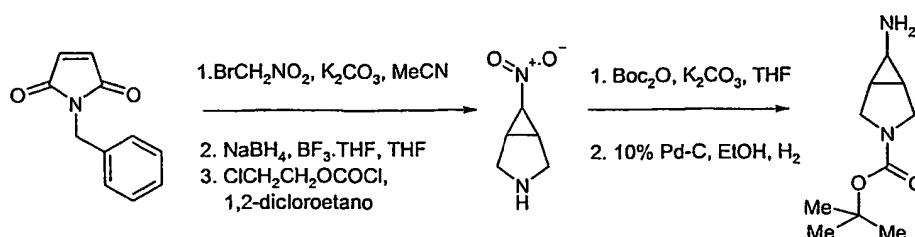
Chemistry", 2ª edición (Pergamon), A.R. Katritzky, artículos de revisión tales como los hallados en "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev", o fuentes bibliográficas primarias identificadas mediante búsquedas informáticas de biografía habitual o de fuentes secundarias tales como "Chemical Abstracts" o "Beilstein". Las rutas sintéticas usadas en la preparación de los compuestos de los Ejemplos siguientes se pueden adaptar para la preparación de compuestos análogos.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos específicos de la invención, y las propiedades inhibitorias de HDAC de los mismos. El Ejemplo de Referencia 70 se halla fuera del alcance de la invención, y se incluye como referencia únicamente.

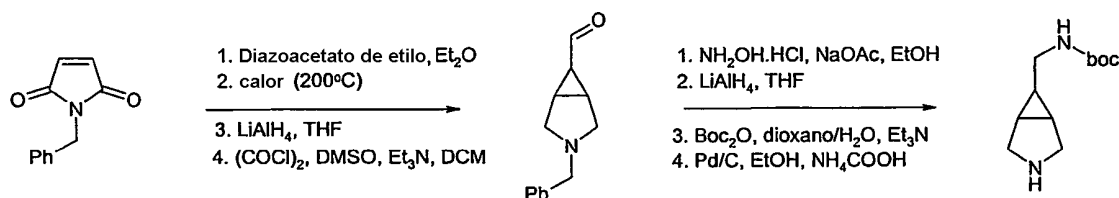
Esquema 1: Preparación de 2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carboxilato de etilo - Intermedio A



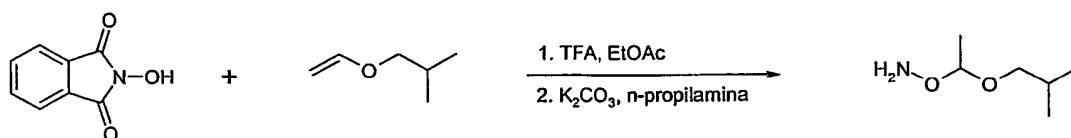
Esquema 2: Preparación de 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo - Intermedio B



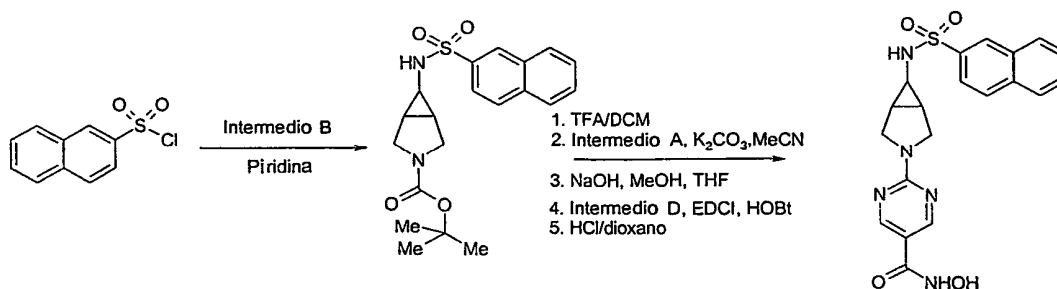
Esquema 3: Preparación de 3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilmetilcarbamato de terc-butilo - Intermedio C



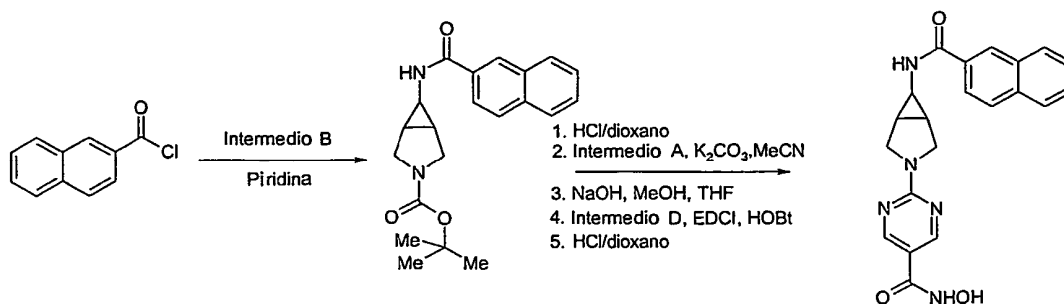
Esquema 4: Preparación de O-(1-isobutoxi)etilhidroxilamina - Intermedio D



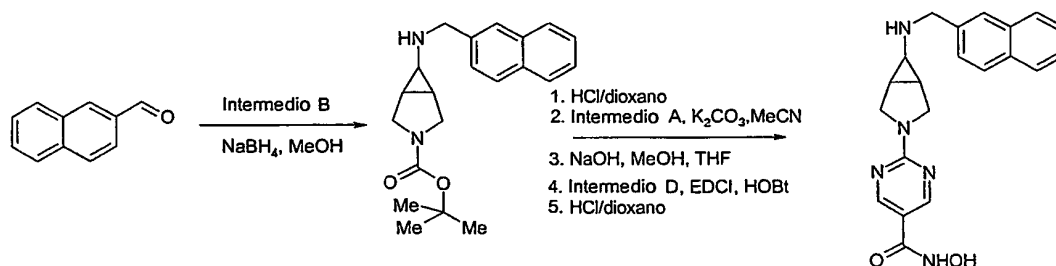
Esquema 5: Preparación de N-hidroxi 2-{6-[(2-naftilsulfonil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida



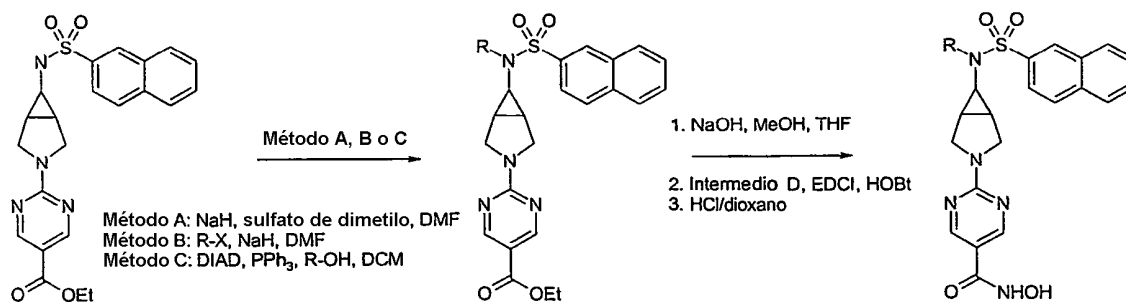
5 **Esquema 6: Preparación de N-hidroxi 2-{6-[(2-naftilcarbonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida**



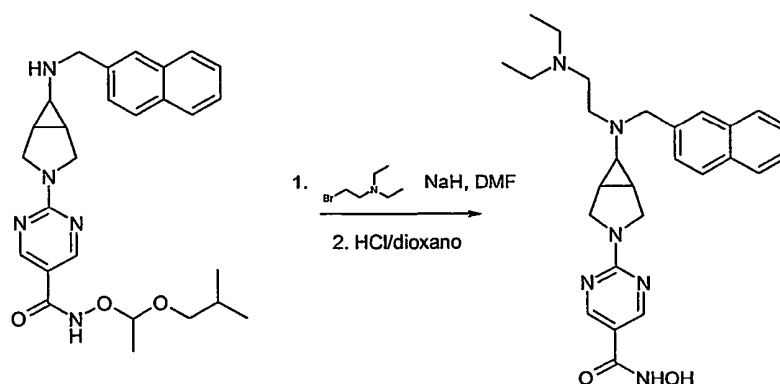
Esquema 7: Preparación de N-hidroxi 2-{6-[(naftalen-2-ilmetil)amino]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-pirimidina-5-carboxamida



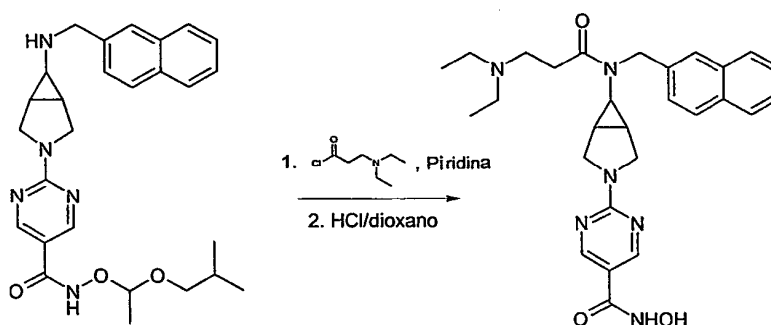
10 **Esquema 8: Preparación de N-hidroxi 2-{6-[alquil(naftalen-2-ilsulfonil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida**



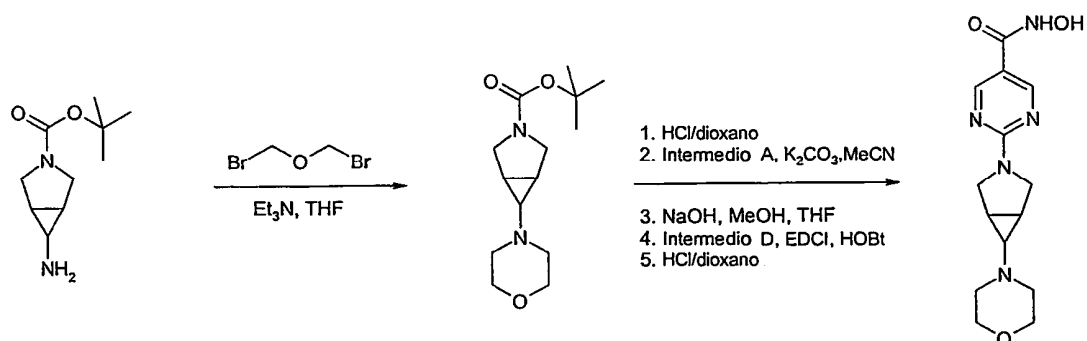
Esquema 9: Preparación de N-hidroxi 2-{6-[(2-dietilaminoetil)naftalen-2-ilmetilamino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

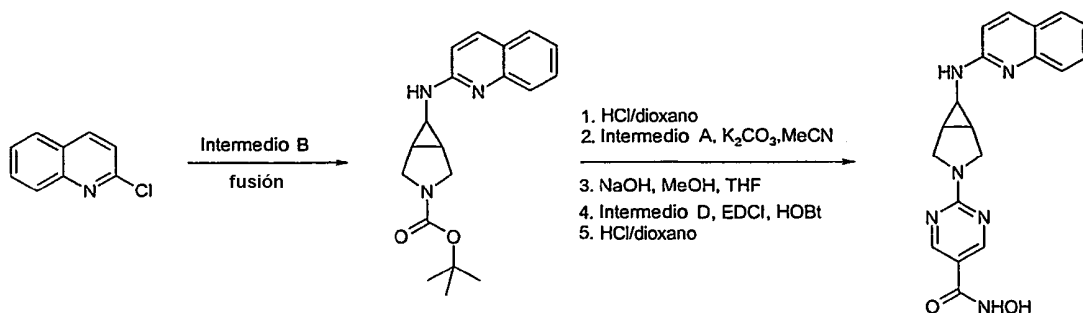
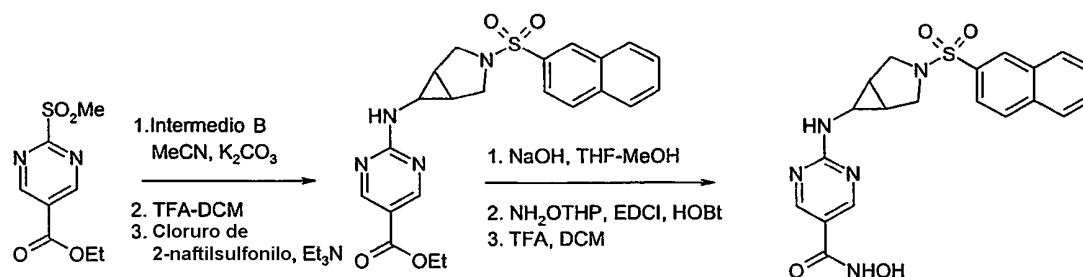
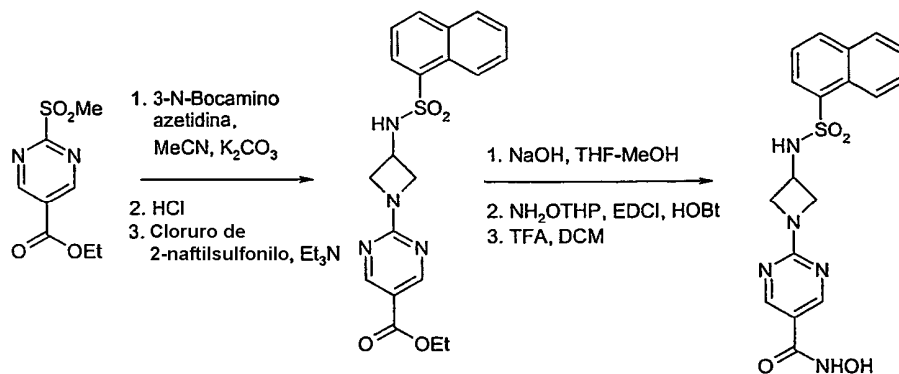


5 **Esquema 10: Preparación de N-hidroxi 2-{6-[(3-dietilaminopropionil)naftalen-2-ilo metilamino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida**

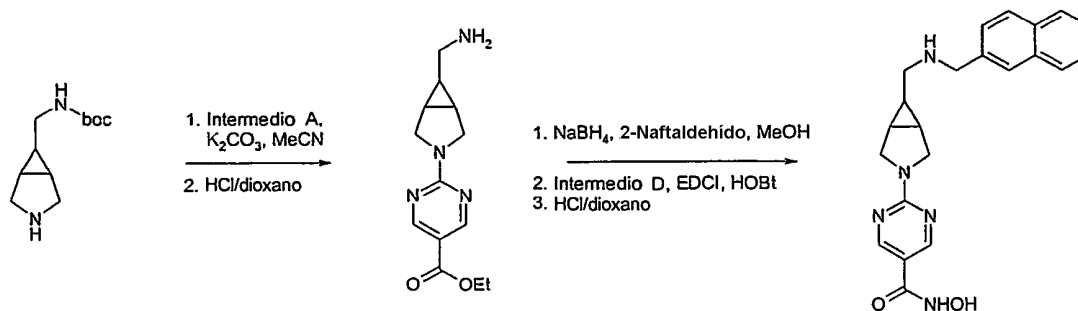


Esquema 11: Preparación de N-hidroxi 2-(6-morfolin-4-il-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxamida

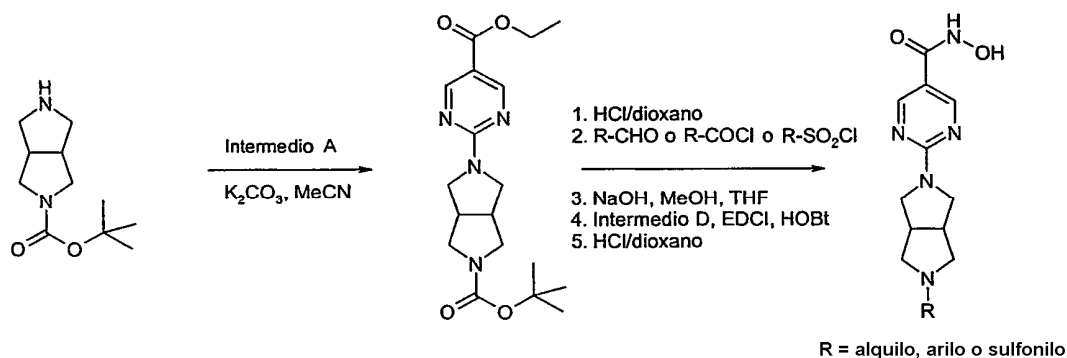


Esquema 12: Preparación de N-hidroxi 2-[6-(quinolin-2-ilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilpirimidina-5-carboxamida**Esquema 13: Preparación de N-hidroxi 2-[3-(2-naftilsulfonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilamino}pirimidina-5-carboxamida****Esquema 14: Preparación de N-hidroxi 2-[1-(2-naftilsulfonyl)azetidin-3-il]amino}pirimidina-5-carboxamida**

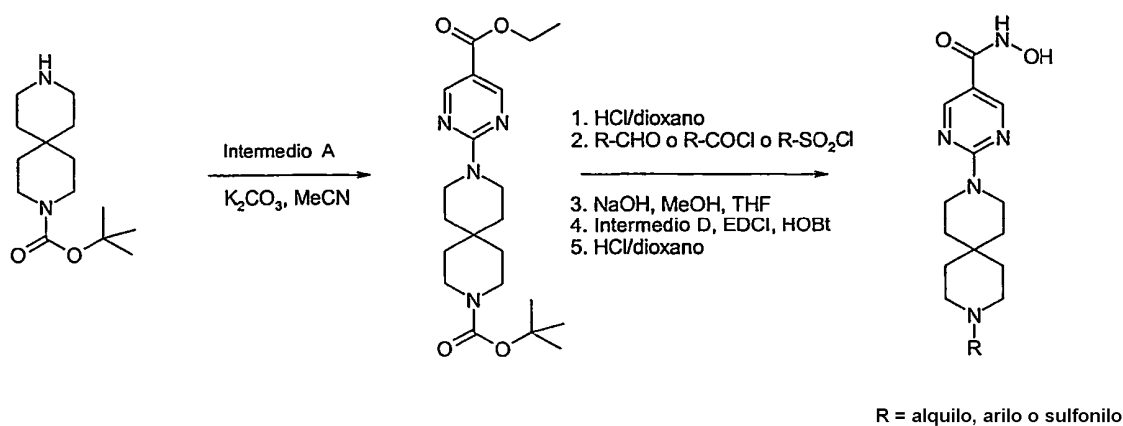
Esquema 15: Preparación de N-hidroxi 2-{6-[(naftalen-2-ilmetilamino)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

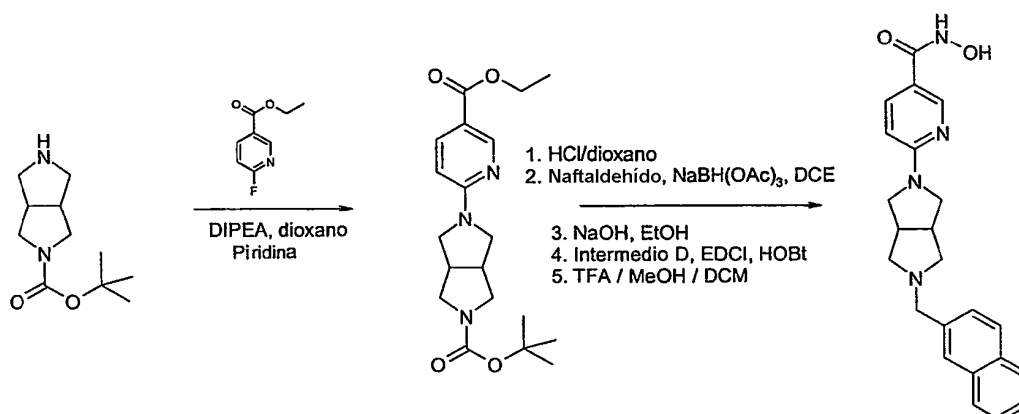
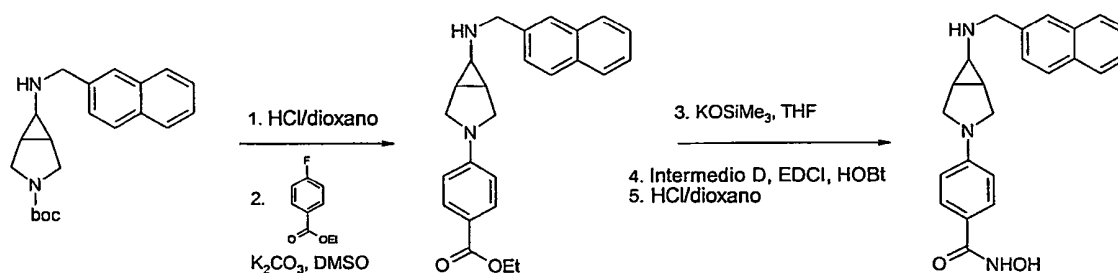


5 **Esquema 16: Preparación de 2-(h exahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-N-hidroxi pirimidina-5-carboxamidas sustituidas en N**



Esquema 17: Preparación de 2-(3,9-diazaspiro[5.5]undec-3-il)-N-hidroxi pirimidina-5-carboxamidas sustituidas en N



Esquema 18: Preparación de N-hidroxi 6-(5-naftalen-2-ilmetil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-nicotinamida**Esquema 19: Preparación de N-Hidroxi-4-[6[(naftalen-2-ilmetil)-amino]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-benzamida**

5 **Los siguientes ejemplos describen la preparación de algunos compuestos de la invención, e indican sus actividades.**

La irradiación de microondas se llevó a cabo mediante el uso de un reactor de microondas focalizadas CEM Discover. Los disolventes se eliminaron mediante el uso de un GeneVac Series I sin calentamiento o un Genevac Series II con VacRamp a 30 °C o un rotavapor Buchi. La purificación de los compuestos mediante columna de cromatografía rápida se llevó a cabo mediante el uso de gel de sílice, tamaño de partículas 40-63 µm (malla 230-400) obtenida de Silicycle. La purificación de los compuestos mediante HPLC preparativa se llevó a cabo en sistemas Gilson mediante el uso de columnas de fase inversa ThermoHypersil-Keystone Hyperprep HS C18 (12 µm, 100 x 21,2 mm), gradiente 20-100% B (A = agua/0,1 % de TFA, B = acetonitrilo/0,1 % de TFA) a lo largo de 9,5 min, caudal = 30 ml/min, disolvente de inyección DMSO:acetonitrilo 2:1 (1,6 ml), detección UV a 215 nm.

Los espectros de ¹H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker 400 MHz AV o en un Bruker 300 MHz AV con disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos (δ) están en partes por millón. El análisis mediante cromatografía en capa fina (CCF) se llevó a cabo con placas Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) y se visualizó mediante el uso de luz UV.

Se llevó a cabo la HPLCMS analítica en sistemas de LC Agilent HP1100, Waters 600 o Waters 1525 mediante el uso de columnas de fase inversa Hypersil BDS C18 (5 µm, 2,1 X 50 mm), gradiente 0-95% de B (A = agua/0,1% de TFA, B = acetonitrilo/0,1% de TFA) a lo largo de 2,10 min, caudal = 1,0 ml/min). Se registraron los espectros UV a 215 nm mediante el uso de un detector de matriz de diodos Gilson G1315A, detector UV de longitud de onda simple G1214A, detector UV de longitud de onda doble Waters 2487, detector UV de longitud de onda doble Waters 2488, o detector UV de matriz de diodos Waters 2996. Los espectros de masas se obtuvieron en el intervalo de m/z de 150 a 850 a una velocidad de muestreo de 2 barridos por segundo o 1 barrido por 1,2 segundos mediante el uso de Micromass LCT con interfase Z-Spray o Micromass LCT con interfase Z-Spray o MUX. Los datos se integraron y se informaron mediante el uso de los programas informáticos OpenLynx y OpenLynx Browser.

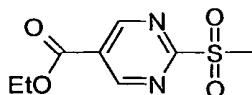
Se han usado las siguientes abreviaturas:

MeOH = metanol
EtOH = etanol
EtOAc = acetato de etilo
Boc = terc-butoxicarbonilo

	DCM = diclorometano
	DMF = dimetilformamida
	DMSO = sulfóxido de dimetilo
	TFA = ácido trifluoroacético
5	THF = tetrahidrofurano
	Na ₂ CO ₃ = carbonato sódico
	HCl = ácido clorhídrico
	DIPEA = diisopropiletilamina
	NaH = hidruro sódico
10	NaOH = hidróxido sódico
	NaHCO ₃ = bicarbonato sódico
	Pd/C = paladio sobre carbono
	TME = terc-butil metil éter
	N ₂ = nitrógeno
15	PyBop = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio
	Na ₂ SO ₄ = sulfato sódico
	Et ₃ N = trietilamina
	NH ₃ = amoníaco
	TMSCl = trimetilclorosilano
20	NH ₄ Cl = cloruro de amonio
	LiAlH ₄ = hidruro de litio y aluminio
	PyBrOP = hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidinofosfonio
	MgSO ₄ = sulfato magnésico
	nBuLi = n-butil-litio
25	CO ₂ = dióxido de carbono
	EDCI = hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	Et ₂ O = éter dietílico
	LiOH = hidróxido de litio
	HOBt = 1-hidroxibenzotriazol
30	DLE = dispersión de luz evaporativa
	CCF = cromatografía en capa fina
	ml = mililitro
	g = gramo(s)
	mg = miligramo(s)
35	mol = moles
	mmol = milimol(es)
	LCMS = cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas
	RMN = resonancia magnética nuclear
	t.a. = temperatura ambiente
40	ac. = acuoso
	sat. = saturado
	h = hora(s)
	min = minuto(s)

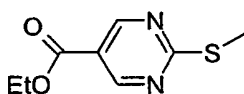
INTERMEDIOS

45 Intermedio A: 2-(Metilsulfonyl)pirimidina-5-carboxilato de etilo



El Intermedio **A** se preparó siguiendo la metodología descrita en el Esquema 1.

2-(Metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo

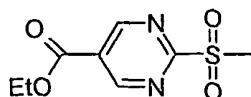


50

Se combinó 4-cloro-2-metiltio-5-pirimidina carboxilato de etilo (12,5 g, 53,88 mmol) y Zn en polvo (14,1 g, 215,52 mmol) y se añadió benceno (60 ml) y NH₄Cl 3 M (140 ml). La suspensión se agitó vigorosamente y se calentó a 80

°C durante 30 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (200 ml). El filtrado se concentró a vacío hasta aproximadamente 50 ml, y después se repartió entre H₂O (400 ml) y EtOAc (400 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío hasta un aceite oscuro. Este se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con heptano puro seguido de heptano/CH₂Cl₂/Et₂O 1:1:1 y finalmente heptano/CH₂Cl₂/Et₂O 2:2:0,5. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (13 g, 61%). m/z 199 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,30 (3H, t), 2,60 (3H, s), 4,35 (2H, q), 9,0 (2H, s).

2-(Metilsulfonyl)pirimidina-5-carboxilato de etilo - Intermedio A



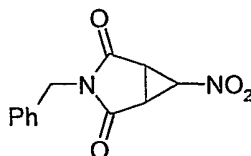
- 10 A una disolución agitada de 2-(metiltilio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (13 g, 47,59 mmol) en THF seco (250 ml) se le añadió lentamente a lo largo de 30 min una disolución de mCPBA (47,59 g, 275,76 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró después a vacío hasta aproximadamente 100 ml, y la mezcla de producto / ácido benzoico se pre-absorbió en gel de sílice. La purificación se llevó a cabo por medio de cromatografía, inicialmente mediante elución con hexano puro,
- 15 después con CH₂Cl₂/heptano/Et₂O 1:5:3, seguido de CH₂Cl₂/heptano/Et₂O 1:1:1. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (10 g, 66%). m/z 231 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,40 (3H, t), 3,50 (3H, s), 4,40 (2H, q), 9,50 (2H, s).

Intermedio B: 6-Aminoazabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo



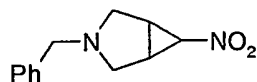
- 20 El Intermedio B se preparó siguiendo la metodología descrita en el Esquema 2.

3-Bencil-6-nitro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona

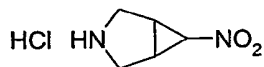


- 25 A una disolución de N-bencilmaleimida (5,0 g, 26,7 mmol) en MeCN (334 ml) se le añadió bromonitrometano (1,87 g, 26,7 mmol). Se añadió K₂CO₃ (3,69 g, 26,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a t.a. Después de 4 h, se añadió una porción adicional de bromonitrometano (0,2 ml). Se añadió adicionalmente bromonitrometano (0,2 ml) a intervalos adicionales de 4 h (x4). Después de 48 h, la CCF (50% de DCM / heptano) indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo marrón se purificó mediante cromatografía en columna (100% de DCM), lo que proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,0 g, 42%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,35 (2H, s), 4,50 (1H, s), 4,55 (2H, s), 7,2-7,4 (5H, m).

- 30 **3-Bencil-6-nitro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**



- 35 A una disolución de 3-bencil-6-nitro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (3,0 g, 12,2 mmol) en THF seco (30 ml) se le añadió NaBH₄ (1,15 g, 30,48 mmol). La reacción se agitó durante 15 min a t.a. bajo N₂. Se añadió complejo BF₃·THF (3,15 ml, 13,4 mmol) gota a gota y la reacción se calentó a 40 °C durante 4 h. Se añadió más NaBH₄ (0,15 g) seguido de complejo BF₃·THF (0,32 ml). Se continuó con el calentamiento a 45 °C durante 30 min. Se añadió una mezcla de THF/H₂O (1/1, 60 ml) gota a gota con agitación. La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 h antes de reposar a t.a. durante 16 h. El THF se eliminó para dejar principalmente agua. Esto se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,47 g, 93%). m/z 219 [M+H]⁺, ¹H NOR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,50 (4H, s), 3,15 (2H, d), 3,65 (1H, s), 4,55 (1H, s), 7,2-7,4 (5H, m).
- 40

Hidrocloreto de 6-nitro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

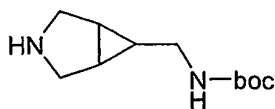
A una disolución de 3-bencil-6-nitro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (2,47 g, 11,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se le añadió cloroformato de cloroetilo (1,83 ml, 16,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 4 h. Se añadió más cloroformato de cloroetilo (0,5 ml), y el calentamiento continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Se añadió MeOH (15 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3 h. Se añadió HCl conc. (1 ml) y la reacción se agitó a t.a. durante 2 h. Cuando se hubo formado un precipitado gris, se aisló mediante filtración y se lavó con Et₂O. El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo gris (464 mg, 25%). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,90 (2H, s), 3,3-3,6 (4H, m), 4,75 (1H, s), 9,50 (2H, s ancho).

6-Nitro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

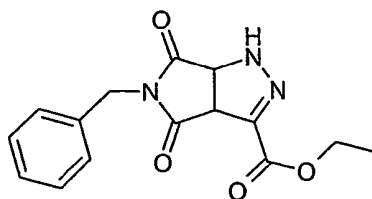
Se suspendió hidrocloreto de 6-nitro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (464 mg, 2,82 mmol) en DCM seco (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió Boc₂O (677 mg, 3,10 mmol) seguido de DMAP (1 cristal) y Et₃N (0,43 ml, 3,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. La purificación mediante cromatografía rápida (25% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (592 mg, 92%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 2,65 (2H, s), 3,50 (2H, d), 3,75 (2H, q), 4,10 (1H, t).

6-Aminoazabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo - Intermedio B

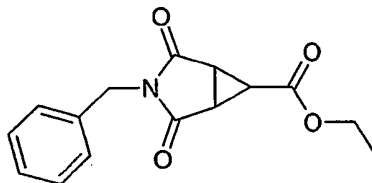
Se redujo 6-nitro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (592 mg, 2,59 mmol) en presencia de un 10% de Pd/C (20 mg) en EtOH (5 ml) bajo H₂ (presión de globo) durante 18 h. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de Celite. La Celite se lavó con EtOH y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (487 mg, 95%). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,40 (9H, s), 1,7-1,9 (2H, m), 3,2-3,4 (4H, m).

Intermedio C: 3-Azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilmetilcarbamato de terc-butilo

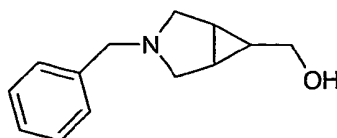
El Intermedio C se preparó siguiendo la metodología descrita en el Esquema 3.

5-Bencil-4,6-dioxo-1,3a,4,5,6,6a-hexahidropirrololo[3,4c]pirazol-3-carboxilato de etilo

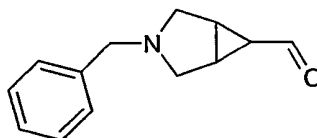
Se disolvió N-bencilmaleimida (50 g, 267,1 mmol) en Et₂O (600 ml), se trató con diazoacetato de etilo (31 ml, 293,8 mmol) y se agitó a t.a. bajo atmósfera de nitrógeno durante 36 h. Una vez que se formó un precipitado blanco, se aisló mediante filtración, se lavó con Et₂O helado y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (72 g, 89%). m/z 302 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,20 (3H, t), 4,15 (2H, q), 4,55 (2H, s), 4,60 (1H, d), 5,00 (1H, d), 7,15-7,35 (5H, m), 9,60 (1H, s).

3-Bencil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

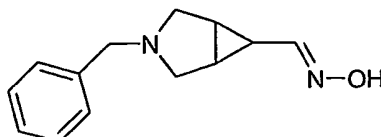
5 Se calentó 5-bencil-4,6-dioxo-1,3a,4,5,6,6a-hexahidropirrol[3,4c]pirazol-3-carboxilato de etilo (72 g, 239,2 mmol) a 160 °C hasta que se fundió en un aceite amarillo. El aceite se calentó adicionalmente a 200 °C y comenzó a burbujear. El aceite se calentó a 200 °C durante 30 min hasta que disminuyó el burbujeo. El aceite ahora de color ámbar se enfrió a t.a. y se trituró con Et₂O helado. El precipitado resultante se filtró y se lavó con más Et₂O helado para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (37,2 g, 57%). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,20 (3H, t), 2,80 (1H, t), 3,00 (2H, d), 4,15 (2H, q), 4,35 (2H, s), 7,20-7,40 (5H, m).

(3-Bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)metanol

10 Se disolvió 3-bencil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (37,2 g, 136,3 mmol) en THF seco (400 ml). Esta disolución se añadió gota a gota a 0 °C a una suspensión de LiAlH₄ (20,7 g, 545,3 mmol) en THF seco (200 ml). La suspensión marrón resultante se calentó a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 36 h. La mezcla se enfrió después a 0 °C y se paró cuidadosamente con NH₄Cl sat. Se formó un sólido gris, y se añadió más THF para permitir una agitación adecuada. Se añadió Na₂SO₄ sólido a la mezcla que se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla se filtró después a través de Celite para proporcionar una disolución de color amarillo pálido. Esta se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite naranja (14,1 g, 51%). m/z 204 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,25 (2H, d), 2,85 (2H, d), 3,20 (2H, t), 3,55 (2H, s), 4,35 (1H, t), 7,20-7,40 (5H, m).

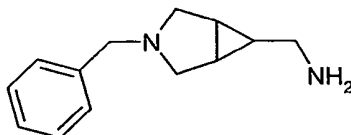
3-Bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carbaldehído

25 Se añadió cloruro de oxalilo (0,88 ml, 17,73 mmol) a un matraz agitado de DCM (100 ml) bajo N₂, y la disolución se enfrió a una temperatura interna de -65 °C. Después se añadió DMSO (1,26 ml, 17,73 mmol) gota a gota, manteniendo la temperatura interna a -65 °C o menos en todo momento. Después se añadió lentamente una disolución de (3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)metanol (2,00 g, 9,85 mmol) en DCM (50 ml) a la mezcla de reacción, de nuevo asegurándose de que la temperatura interna no se elevase por encima de -65 °C. Después de completar esta adición, se añadió lentamente trietilamina (5,90 ml, 42,35 mmol) a la reacción, de nuevo asegurándose de que la temperatura interna no se elevase por encima de -65 °C. Después de completar la adición, la reacción se dejó calentar a t.a. y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (25% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (1,49 g, 76%). Pureza mediante LCMS del 90%, m/z 202 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,11 (2H, m), 2,44 (1H, m), 2,50 (2H, d, J = 9,3 Hz), 3,07 (2H, d, J = 9,3 Hz), 3,64 (2H, s), 7,21-7,35 (5H, m), 9,31 (1H, d, J = 4,8 Hz).

3-Bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carbaldehído oxima

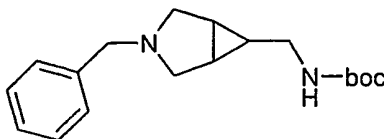
Se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (1,69 g, 22,84 mmol) y acetato sódico (2,45 g, 29,85 mmol) a una disolución agitada de 3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carbaldehído (1,60 g, 7,96 mmol) en EtOH (100 ml) a t.a. bajo N₂. La reacción se dejó con agitación durante 16 h. El disolvente se eliminó después a vacío y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y K₂CO₃ ac. (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con DCM (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,57 g, 91% - mezcla 1:1 de isómeros de la oxima). Pureza mediante LCMS del 85%, m/z 217 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,65 (4H, m), 1,86 (1H, m), 2,29 (4H, d, J = 9 Hz), 2,50 (1H, m), 2,91 (4H, dd, J = 2,4, 9 Hz), 3,57 (4H, s), 6,05 (1H, d, J = 9 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,21-7,34 (10H, m), 10,28 (1H, s), 10,59 (1H, s).

(3-Bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)metilamina



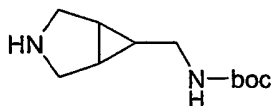
Una disolución de 3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-6-carbaldehído oxima (1,57 g, 7,27 mmol) en THF (75 ml) se enfrió a 0 °C bajo N₂, y se añadió LiAlH₄ (965 mg, 25,44 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 16 h y después se enfrió a 0 °C. Se paró con una mezcla de H₂O (3 ml) y tartrato de sodio y potasio ac. sat. (1 ml), y la suspensión resultante se agitó durante 30 min. Se añadió MgSO₄ y la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró después a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (1,35 g, 93%). Pureza mediante LCMS del 80%, m/z 203 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,21 (4H, m), 1,41 (1H, m), 2,36 (2H, d, J = 8,7 Hz), 2,52 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,97 (2H, d, J = 8,7 Hz), 3,54 (2H, s), 7,20-7,36 (5H).

(3-Bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)metilcarbamato de terc-butilo



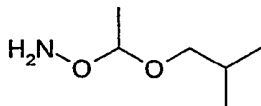
Se agitó (3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)metilamina (1,35 g, 6,68 mmol) en dioxano/H₂O (9:1, 100 ml) a t.a. Se añadió trietilamina (1,4 ml, 10,02 mmol) seguido de Boc₂O (1,46 g, 6,7 mmol), y la reacción se agitó durante 30 min. Después se añadió H₂O (100 ml) y la disolución se extrajo con Et₂O (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite amarillo (2,01 g, 100%). Pureza mediante LCMS del 95%, m/z 303 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,27 (2H, m), 1,43 (10H, s), 2,35 (2H, dm, J = 8,7 Hz), 2,96 (2H, d, J = 8,7 Hz), 3,59 (2H, s), 4,66 (1H, s ancho), 7,21-7,33 (5H, m).

3-Azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilmetilcarbamato de terc-butilo - Intermedio C



Se añadió un 10% de Pd/C (2,35 g) y formiato de amonio (2,35 g) a una disolución agitada de (3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)metilcarbamato de terc-butilo (2,35 g, 7,78 mmol) y EtOH (90 ml) a t.a. y la reacción se agitó durante 2 h. Después, la suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío. Se añadió DCM (100 ml) al sólido blanco gomoso resultante y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,2 g, 73%). Pureza mediante LCMS del 95%, m/z 213 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (1H, m), 1,26 (2H, m), 1,47 (9H, s), 2,96 (2H, d, J = 11,4 Hz), 3,07 (4H, m), 4,62 (2H, s ancho).

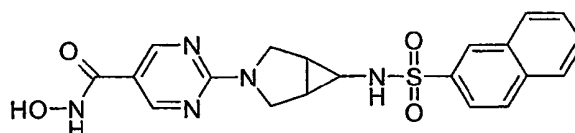
Intermedio D: O-(1-Isobutoxi)etil)hidroxilamina



El Intermedio **D** se preparó siguiendo la metodología descrita en el documento WO 01/60785 (véase el Esquema 4). ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 0,85 (6H, d), 1,15 (3H, d), 1,75 (1H, m), 3,18 (1H, dd), 3,42 (1H, dd), 4,53 (1H, q), 5,82 (2H, s).

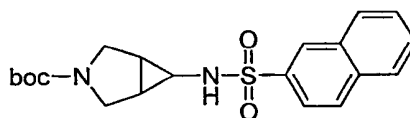
EJEMPLOS

5 Ejemplo 1: Trifluoroacetato de N-hidr oxi 2-{6-[(2-naftilsulfonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida



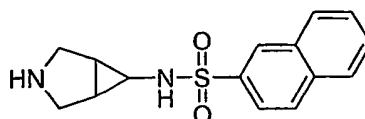
El Ejemplo 1 se preparó siguiendo la metodología descrita en el Esquema 5.

6-[(2-Naftilsulfonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo



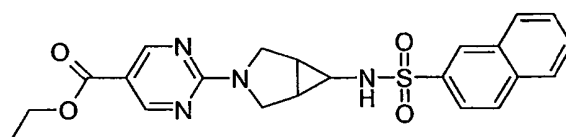
10 Se añadió cloruro de 2-naftalensulfonilo (20,07 g, 97,39 mmol) en una porción a una disolución de intermedio **B** (17,53 g, 88,54 mmol) y Et_3N (24,7 ml, 177,07 mmol) en DCM anhidro (270 ml) a 0 °C bajo N_2 , lo que proporcionó una disolución marrón claro que se dejó calentar a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml) y NaHCO_3 sat. (200 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con H_2O (2 x 200 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo pálido. La trituración con TME y heptano proporcionó un sólido que se aisló mediante filtración y se lavó con heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (27,99 g, 82%). Pureza mediante LCMS del 100%, m/z 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,35 (9H, s), 1,82 (2H, m), 1,96 (1H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 3,41-3,56 (2H, m), 5,12 (1H, s ancho), 7,62-7,68 (2H, m), 7,85 (1H, m), 7,93 (1H, d), 7,99-8,02 (2H, m), 8,47 (1H, m).

20 Trifluoroacetato de 6-[(2-naftilsulfonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



25 Una disolución de 6-[(2-naftilsulfonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (27,50 g, 68,43 mmol) en TFA al 20% en DCM (300 ml) se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y después se añadió DCM (100 ml) y se eliminó a vacío tres veces para eliminar el exceso de TFA, lo que proporcionó el compuesto del título en forma de la sal de trifluoroacetato (rendimiento bruto = 34,0 g). Este producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,86 (2H, s), 2,20 (1H, m), 3,22 (4H, m), 7,70-7,75 (2H, m), 7,83 (1H, dd), 8,08 (1H, d), 8,18-8,23 (3H, m), 8,33 (1H, s ancho), 8,48 (1H, s), 9,20 (1H, s ancho).

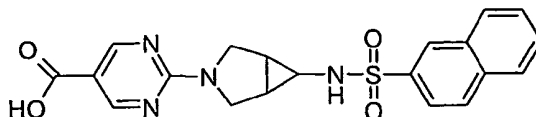
2-{6-[(2-Naftilsulfonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxilato de etilo



30 Se añadió K_2CO_3 (28,33 g, 205,29 mmol) a una suspensión agitada de trifluoroacetato de 6-[(2-naftilsulfonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (27,50 g, 68,43 mmol) en MeCN (300 ml) a t.a. bajo N_2 . Se añadió una disolución de intermedio **A** (15,74 g, 68,43 mmol) en MeCN (50 ml) gota a gota a lo largo de 5 min, lo que condujo a la formación de un precipitado que se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 ml), lo que proporcionó una suspensión que se lavó con agua (2 x 250 ml). El precipitado de la fase orgánica se aisló mediante filtración, se lavó con TME y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco

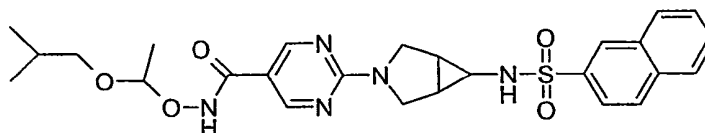
(25,40 g, 85%). Pureza mediante LCMS del 96%, m/z 439 $[M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,26 (3H, t), 1,82 (2H, s), 1,90 (1H, m), 3,50-3,53 (2H, m), 3,67-3,70 (2H, m), 4,23 (2H, q), 7,67-7,71 (2H, m), 7,84 (1H, m), 8,04 (1H, d), 8,15-8,22 (3H, m), 8,50 (1H, m), 8,70 (2H, s).

Ácido 2-{6-[(2-naftilsulfonil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxílico



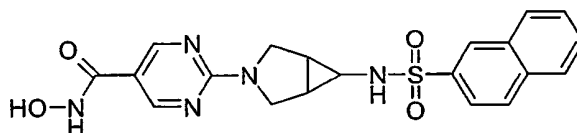
Se añadió NaOH acuoso 1 M (500 ml) a una disolución de 2-{6-[(2-naftilsulfonil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxilato de etilo (25,40 g, 58,00 mmol) en THF (500 ml) y MeOH (100 ml) a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Los disolventes orgánicos eliminaron a vacío y la disolución acuosa resultante se acidificó a pH-5 con HCl ac. 1 M. Se formó un precipitado blanco espeso que se aisló mediante filtración, se lavó con H_2O y se secó de forma azeotrópica con tolueno, lo que proporcionó el producto en forma de un sólido blanco (22,19 g, 93%). Pureza mediante LCMS del 100%, m/z 411 $[M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,97 (2H, s), 2,05 (1H, s), 3,64-3,67 (2H, m), 3,82-3,89 (2H, m), 7,84-7,88 (2H, m), 8,01 (1H, m), 8,21 (1H, d), 8,31-8,36 (3H, m), 8,66 (1H, s), 8,83 (2H, s).

N-(1-Isobutoxi) 2-{6-[(2-naftalen-2-sulfonilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida



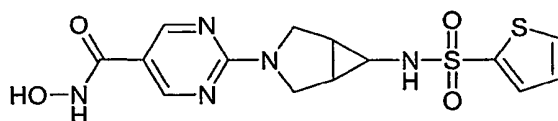
Se añadió EDCI (7,27 g, 37,9 mmol) a una suspensión de ácido 2-{6-[(2-naftilsulfonil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxílico (22,19 g, 54,12 mmol) en DCM anhidro (100 ml) y THF anhidro (500 ml) a t.a. bajo N_2 . Se añadió Et_3N (22,6 ml, 162,14 mmol) seguido de HOBt (8,78 g, 64,97 mmol) e intermedio D (8,9 ml, 64,89 mmol). Después de agitar a t.a. durante 6 días la LCMS indicó una conversión del 78% hasta el producto necesario. La mezcla de reacción se volvió a tratar con EDCI (10,25 g, 53,47 mmol), HOBt (7,22 g, 53,43 mmol) y Et_3N (19,4 ml, 139,00 mmol). Después de agitar durante otros 3 días a t.a., la LCMS mostró una conversión del 96%. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se suspendió en EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Se recogió un sólido blanco mediante filtración, se lavó con EtOAc (50 ml), agua (50 ml), MeOH (50 ml) y se secó a vacío para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido blanco (30 g, pureza mediante LCMS del 92%). Este se agitó en EtOH (1500 ml) a 60 °C durante 1 h, lo que proporcionó una suspensión blanca que se enfrió a t.a., se filtró y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (24,0 g, 87%). Pureza mediante LCMS del 97%, m/z 511 $[M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,60-1,75 (6H, m), 1,80 (2H, s), 1,90 (1H, s), 4,50 (3H, m), 4,65 (2H, d), 4,00 (1H, m), 4,95 (1H, t), 7,60 (2H, m), 7,80-8,30 (4H, d), 8,50 (1H, s), 8,65 (2H, s).

Trifluoroacetato de N-hidroxi 2-{6-[(2-naftilsulfonil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida - Ejemplo 1

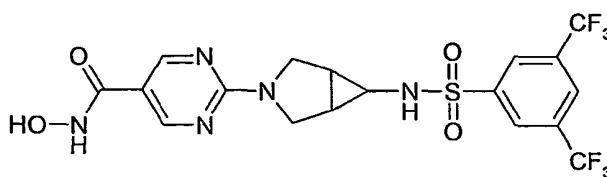


Se añadió una disolución de HCl 4 M en dioxano (350 ml) por porciones a lo largo de 5 min a N-(1-isobutoxi) 2-{6-[(2-naftalen-2-sulfonilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida (10,0 g, 19,65 mmol) a t.a. con agitación enérgica bajo N_2 . Después de 2 h, se añadió DCM (20 ml) seguido por otra porción de HCl 4 M en dioxano (20 ml), y la agitación continuó durante otras 2,5 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío hasta un volumen de aprox. 200 ml, y se añadió DCM (200 ml) por porciones, lo que provocó una precipitación. El precipitado blanco resultante se aisló mediante filtración y se lavó con DCM (5 ml), lo que proporcionó el compuesto del título en forma de un polvo blanco (6,25 g, 75%). Pureza mediante LCMS del 98%, m/z 426 $[M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,75 (2H, s), 1,80 (1H, s), 3,20 (1H, s), 3,45 (2H, d), 3,65 (2H, d), 7,45 (2H, m), 7,65 (1H, d), 7,95-8,15 (4H, m), 8,40 (1H, s), 8,50 (2H, s), 11,0 (1H, s ancho). Anál. calculado para $C_{21}H_{26}ClN_5O_6S$: C, 49,27; H, 5,12; Cl, 6,92; N, 13,68. Encontrado: C, 49,70; H, 5,09; Cl, 7,10; N, 13,55.

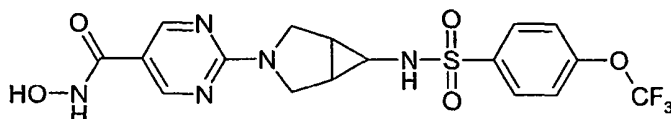
Los Ejemplos 2 a 4 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 1:

Ejemplo 2: N-Hidroxi 2-{6-[(tien-2-il-sulfonil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

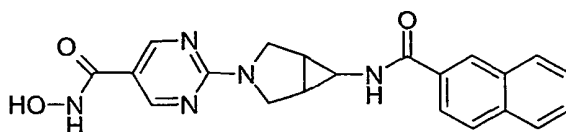
Pureza mediante LCMS del 100%, $m/z = 282$ $[M+H]^+$, 280 $[M-H]^-$, 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,82 (2H, s), 1,93 (1H, m), 3,48-3,75 (4H, bajo el pico del disolvente), 7,22 (1H, t), 7,65 (1H, dd), 7,96 (1H, dd), 8,23 (1H, d), 8,65 (2H, s), 10,55 (1H, s ancho).

Ejemplo 3 : N-Hidroxi 2-{6-[(3,5-bistrifluorometilfenil)sulfonil]amino}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

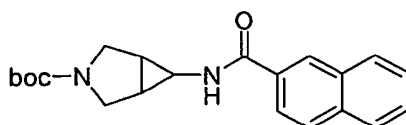
Pureza mediante LCMS de >95%, m/z 512 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,84 (2H, s), 2,07 (1H, s ancho), 3,45-3,55 (2H, m), 3,70 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 8,38 (2H, s), 8,47-8,52 (1H, m), 8,54-8,57 (1H, m), 8,62 (2H, s), 9,00 (1H, s ancho), 11,05 (1H, s ancho).

Ejemplo 4 : N-Hidroxi 2-{6-[(4-trifluorometoxifenil)sulfonil]amino}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

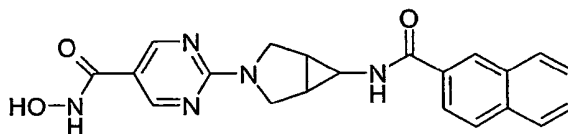
Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 460 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,81 (2H, m), 1,91 (1H, s), 3,51 (2H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,68 (2H, d, $J = 11,8$ Hz), 7,64 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,97 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,24 (1H, s ancho), 8,62 (2H, s), 9,01 (1H, s ancho), 11,07 (1H, s ancho).

Ejemplo 5: N-Hidroxi 2-{6-[(naftalen-2-carbonil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

El Ejemplo 5 se preparó siguiendo la metodología descrita en el Esquema 6.

6-(2-Naftoilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

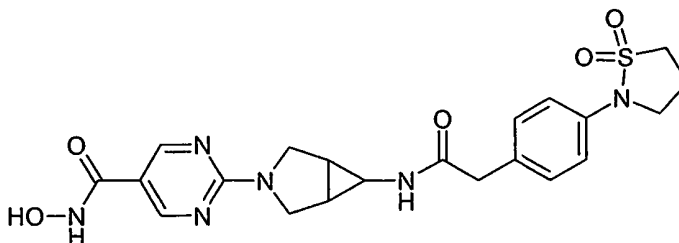
A una disolución enfriada (baño de hielo) de intermedio **B** (170 mg, 0,86 mmol) en piridina (1 ml) se le añadió cloruro de 2-naftoil (180 mg, 0,94 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, y después se añadió agua (8 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (314 mg, 100%). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,47 (9H, s), 1,85 (2H, s), 2,71 (1H, d), 3,40-3,50 (2H, m), 3,82 (2H, d), 6,37 (1H, s ancho), 7,54-7,60 (2H, m), 7,81 (1H, dd), 7,88-7,95 (3H, m), 8,26 (1H, s).

N-Hidroxi 2-[6-[(naftalen-2-carbonil)amino]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-pirimidin-5-carboxamida - Ejemplo 5

El compuesto del título se preparó a partir de 6-(2-naftoilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo siguiendo la misma metodología descrita para el ejemplo 1. Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 390 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 2,04 (2H, s ancho), 2,64-2,70 (1H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 3,95 (2H, d, J = 11,6 Hz), 7,55-7,66 (2H, m), 7,88-8,05 (4H, m), 8,43 (1H, s ancho), 8,69 (2H, s), 8,74 (1H, d, J = 3,9 Hz), 9,01 (1H, s ancho), 11,05 (1H, s ancho).

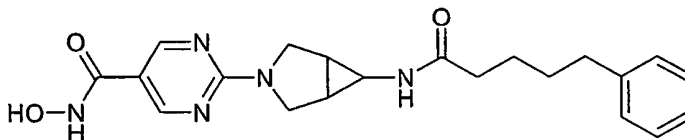
Los Ejemplos 6 a 19 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 5:

10 **Ejemplo 6: N-Hidrox 2-[6-(2-[4-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil]acetilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida**



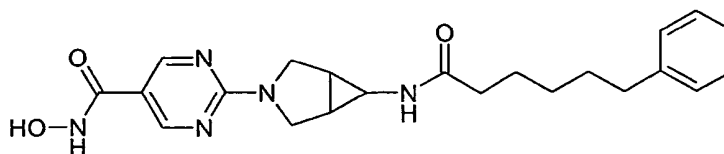
Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 473 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,81 (2H, s ancho), 2,32-2,42 (3H, m), 3,33 (2H, s), 3,48 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,57 (2H, m), 3,73 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,84 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 5,5 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,64 (2H, s), 11,05 (1H, s ancho).

15 **Ejemplo 7: N-Hidroxi 2-[6-(5-fenilpentanoilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida**

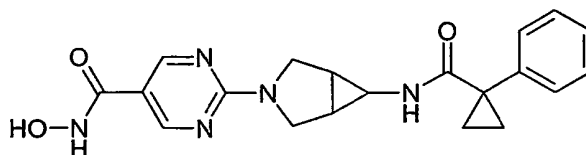


Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 396 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,52, (4H, m), 1,76 (2H, s ancho), 2,07 (2H, m), 2,34 (1H, m), 2,58 (2H, m), 3,57 (2H, m), 3,84 (2H, m), 7,14-7,29 (5H, m), 8,00 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,67 (2H, s), 11,05 (1H, s ancho).

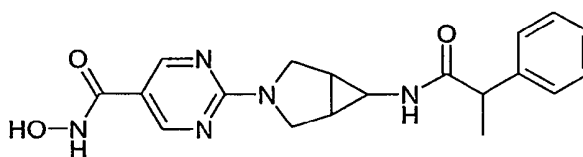
20 **Ejemplo 8: N-Hidroxi 2-[6-(6-fenilhexanoil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-pirimidina-5-carboxamida**



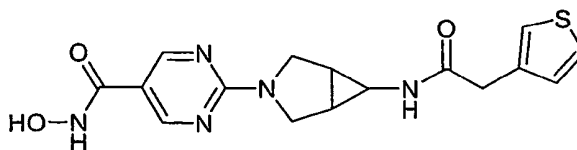
Pureza mediante LCMS de >90%, m/z 140 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,24 (2H, m), 1,52 (4H, m), 1,75 (2H, s ancho), 2,02 (2H, t, J = 8,6 Hz), 2,33 (1H, m), 2,55 (2H, t, J = 9,1 Hz), 3,56 (2H, m), 3,83 (2H, m), 7,13-7,29 (5H, m), 7,97 (1H, d), 8,65 (2H, s), 11,03 (1H, s ancho).

Ejemplo 9 : N-Hidrox i 2-{6-[(1-fenilciclopropil)carbonil]amino}-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidin-5-carboxamida

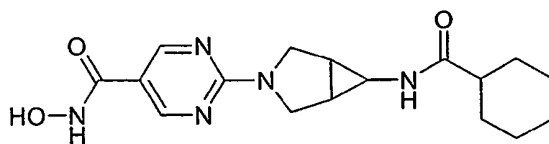
5 Pureza mediante LCMS de >99%, m/z 380 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 0,96 (2H, dd, J = 5,8, 7,2 Hz), 1,32 (2H, dd, J = 5,8, 7,2 Hz), 1,79 (2H, s ancho), 2,31 (1H, m), 3,52 (2H, dm), 3,79 (2H, d), 7,06 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,23-7,40 (5H, m), 8,64 (2H, s), 8,99 (1H, s ancho), 11,04 (1H, s).

Ejemplo 10: N-Hidroxi 2-{6-[(2-fenilpropanoil)amino]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

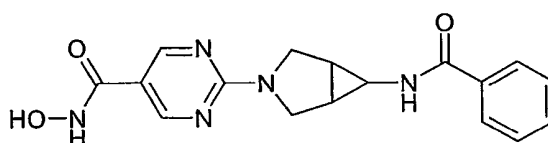
10 Pureza mediante LCMS de >99%, m/z 368 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,31 (3H, d, J = 9,2 Hz), 1,76 (2H, m), 2,35 (1H, m), 3,54 (3H, m), 3,82 (2H, dd, J = 1,9, 9,5 Hz), 7,18-7,35 (5H, m), 8,18 (1H, d), 8,64 (2H, s), 8,99 (1H, s ancho), 11,05 (1H, s).

Ejemplo 11: N-Hidroxi 2-{6-[(tien-3-ilacetil)amino]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

15 Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 360 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,80 (2H, s ancho), 2,28 (1H, m), 3,33 (2H, s), 3,56 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,83 (2H, d), 7,01 (1H, dd, J = 3,9, 1,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 2,1, 1,2 Hz), 8,23 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,65 (2H, s), 8,99 (1H, s ancho), 11,05 (1H, s ancho).

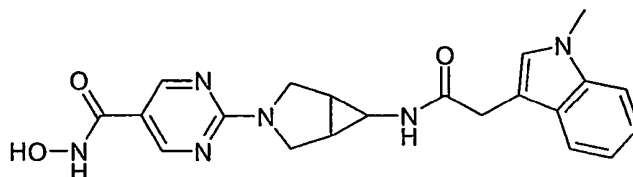
Ejemplo 12: N-Hidroxi 2-{6-[(ciclohexilcarbonil)amino]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

20 Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 346,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,05-1,40 (4H, m), 1,55-1,80 (8H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,30-2,38 (1H, m), 3,50-3,60 (2H, m), 3,82 (2H, d, J = 11,7 Hz), 7,88 (1H, d, J = 4 Hz), 8,65 (2H, s), 8,99 (1H, s ancho), 11,07 (1H, s ancho).

Ejemplo 13: N-Hidroxi 2-{6-(benzoilamino)-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

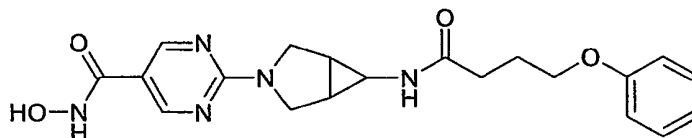
Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 339,4 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,98 (2H, s ancho), 2,55-2,63 (1H, m), 3,62 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,92 (2H, d, J = 11,7 Hz), 7,41-7,58 (3H, m), 7,83 (2H, m), 8,60 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,67 (2H, s), 8,95-9,05 (1H, s ancho), 11,08 (1H, s).

Ejemplo 1 4: N-Hidrox i 2-[6-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetilamino]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida



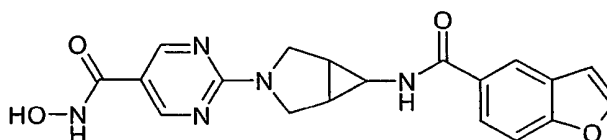
Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 407 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,80 (2H, s ancho), 2,35-2,40 (1H, m), 2,45 (2H, s), 3,52-3,60 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,83 (2H, d, J = 11,7 Hz), 7,02 (1H, m), 7,10-7,18 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,19 (1H, d, J = 3,7 Hz), 8,64 (2H, s), 8,98 (1H, s ancho), 11,01 (1H, s ancho).

Ejemplo 15: N-Hidroxi 2-[6-(4-fenoxibutirilamino)-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida



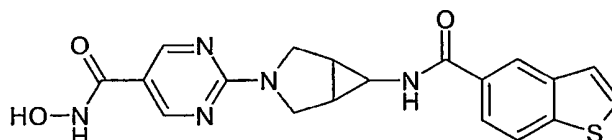
Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 398 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,76-1,81 (2H, m), 1,86-1,98 (2H, m), 2,22 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,34-2,38 (1H, m), 3,52-3,61 (2H, m), 3,83 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,94 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,88-6,95 (3H, m), 7,28 (2H, dd, J = 8,3, 8,3 Hz), 8,07 (1H, d, J = 3,8 Hz), 8,65 (2H, s), 8,99 (1H, s ancho), 11,06 (1H, s ancho).

Ejemplo 16: N-Hidroxi 2-[6-[(1-benzofuran-5-ilcarbonil)amino]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida

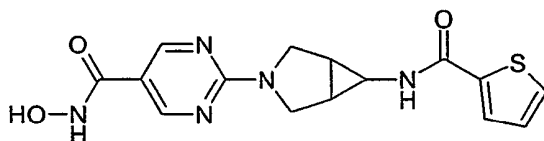


Pureza mediante LCMS de >99%, m/z 380 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,99 (2H, s ancho), 2,62 (1H, m), 3,62 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,92 (2H, d, J = 11,7 Hz), 7,06 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,61 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,68 (2H, s), 9,00 (1H, s ancho), 11,07 (1H, s ancho).

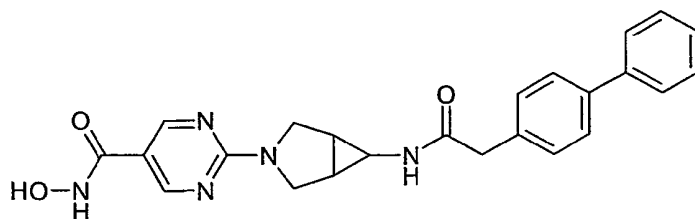
Ejemplo 17: N-Hidroxi 2-[6-[(1-benzotiofen-5-ilcarbonil)amino]-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida



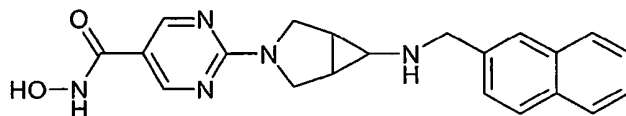
Pureza mediante LCMS del 97%, m/z 395 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,01 (2H, s ancho), 2,64 (1H, m), 3,63 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,93 (2H, d, J = 11,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 8,6, 1,5 Hz), 7,86 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,37 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,68 (3H, m), 8,99 (1H, s ancho), 11,05 (1H, s ancho).

Ejemplo 18: N-Hidroxi 2-{6-[6-(2-ilcarbonil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

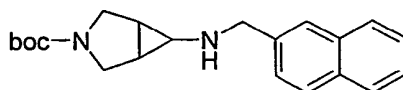
Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 346 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,97 (2H, m), 2,64 (1H, m), 3,57-3,66 (2H, m), 3,90 (2H, d, J = 11,6 Hz), 7,12-7,18 (1H, m), 7,72-7,78 (2H, m), 8,63-8,65 (1H, m), 8,67 (2H, m), 11,07 (1H, s ancho).

Ejemplo 19: N-Hidroxi 2-{6-(2-bifenil-4-il-acetilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

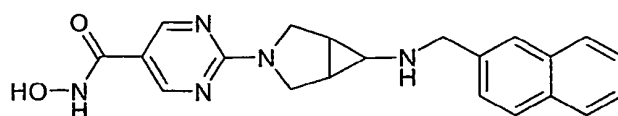
Pureza mediante LCMS del 97%, m/z 430 [M+H]⁺, 428 [M-H]⁻, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,82 (2H, s ancho), 2,39 (1H, s ancho), 3,42 (2H, s), 3,57 (2H, d, J = 9,6 Hz), 3,84 (2H, d, J = 11,6 Hz), 7,34 (3H, m), 7,46 (2H, m), 7,62 (4H, m), 8,34 (1H, d, J = 4,1 Hz), 8,65 (2H, s), 9,00 (1H, s ancho), 11,07 (1H, s ancho).

Ejemplo 20: N-Hidroxi 2-{6-[6-(2-naftilmetil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

El Ejemplo 20 se preparó siguiendo la metodología descrita en el Esquema 7.

6-(Naftalen-2-metilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

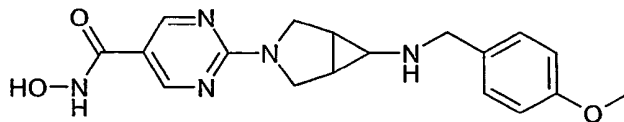
El Intermedio B (200 mg, 1,01 ml) se agitó en MeOH (10 ml) a t.a. bajo N₂ y se añadió 2-naftaldehído (148 mg, 0,96 mmol). La disolución resultante se agitó durante 3 h. Tras este tiempo, se añadió NaBH₄ (61 mg, 1,62 mmol), lo que provocó efervescencia, y la disolución se agitó durante 10 min. Después se añadió NaOH 1 M (20 ml), por lo que se formó una disolución blanca opaca que se agitó durante 20 min. Después se añadió H₂O (50 ml) y la disolución se extrajo con Et₂O (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (320 mg, 100%). Pureza mediante LCMS del 98%, m/z 339 [M+H]⁺.

N-Hidroxi 2-{6-[6-(2-naftilmetil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida - Ejemplo 20

El compuesto del título se preparó a partir de 6-(naftalen-2-metilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo siguiendo la misma metodología descrita para el ejemplo 1. Pureza mediante LCMS de >99%, m/z 375 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,22 (2H, s ancho), 2,57 (1H, m), 3,56 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,80 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,41 (2H, s), 7,57 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,97 (3H, m), 8,07 (1H, s), 8,66 (2H, s), 9,01 (1H, s ancho), 9,61 (1H, s ancho), 11,10 (1H, s ancho).

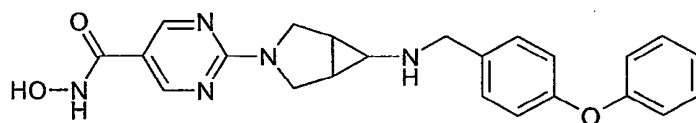
Los Ejemplos 21 a 44 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 20:

Ejemplo 21: N-Hidroxi 2-{6-[(4-metoxibencil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida



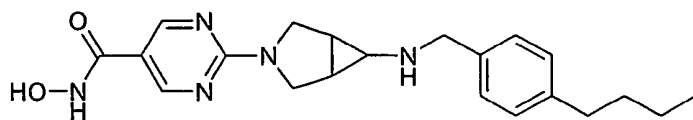
- 5 Pureza mediante LCMS del 100%, m/z 382 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 1,45 (2H, m), 1,73 (4H, m), 2,25 (2H, s ancho), 2,59 (1H, m), 2,66 (2H, t, $J = 8,9$ Hz), 3,14 (2H, t, $J = 10,1$ Hz), 3,68 (2H, dm, $J = 10,8$ Hz), 4,06 (2H, d, $J = 10,8$ Hz), 7,10-7,30 (5H, m), 8,69 (2H, s).

Ejemplo 22: N-Hidroxi 2-[6-(4-fenoxibencilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida



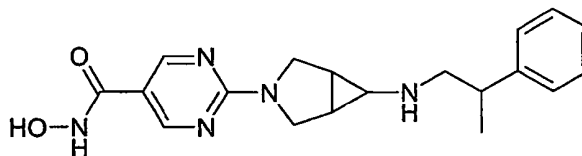
- 10 Pureza mediante LCMS de >97%, m/z 418 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 2,15 (2H, s ancho), 2,58 (1H, m), 3,58 (2H, m), 3,83 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,26 (2H, s ancho), 7,02 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,05 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,18 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 7,42 (2H, td, $J = 7,5, 2,1$ Hz), 7,51 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,48 (2H, s), 9,23 (1H, s ancho), 11,05 (1H, s ancho).

Ejemplo 23: N-Hidroxi 2-[6-(4-butilbencilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida



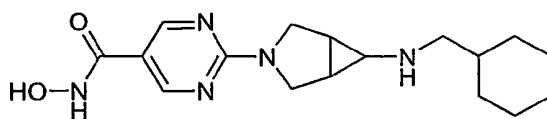
- 15 Pureza mediante LCMS del 97%, m/z 382 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 0,95 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,37 (2H, m), 1,61 (2H, m), 2,19 (2H, s ancho), 2,58 (1H, m), 2,70 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,65 (2H, dm, $J = 12$ Hz), 4,01 (2H, d, $J = 12$ Hz), 4,33 (2H, s), 7,31 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,42 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,69 (2H, s).

Ejemplo 24: N-Hidroxi 2-{6-[(2-fenilpropil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

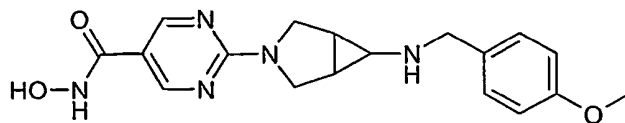


- 20 Pureza mediante LCMS del 97%, m/z 354 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 1,36 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,23 (2H, m), 2,50 (1H, s ancho), 3,14 (1H, m), 3,41 (2H, m), 3,63 (2H, m), 3,98 (2H, dd, $J = 11,7, 6,6$ Hz), 7,26-7,41 (5H, m), 8,67 (2H, s).

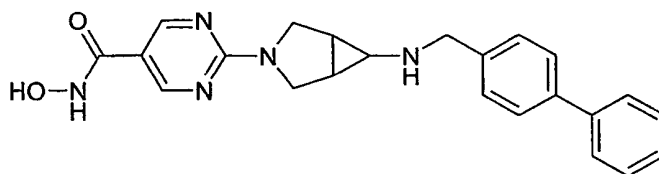
Ejemplo 25: N-Hidroxi 2-{6-[(ciclohexilmetil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida



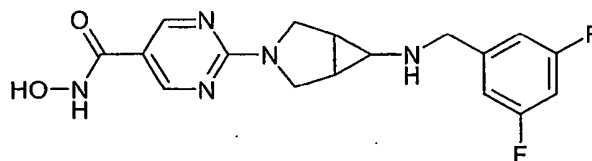
- 25 Pureza mediante LCMS del 98%, m/z 382 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 0,97-1,25 (4H, m), 1,60-1,85 (7H, m), 2,19 (2H, s ancho), 2,49 (1H, s ancho), 2,98 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 3,69 (2H, dm, $J = 12$ Hz), 4,08 (2H, d, $J = 12$ Hz), 8,69 (2H, s).

Ejemplo 26: N-Hidroxi 2-{6-[(4-metoxibencil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

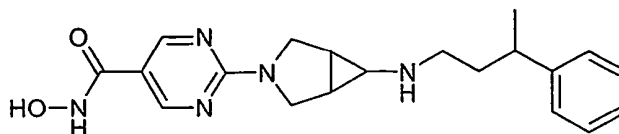
Pureza mediante LCMS del 98%, m/z 356 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,13 (2H, s ancho), 2,57 (1H, s ancho), 3,56 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,82 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,20 (2H, s ancho), 7,00 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,67 (2H, s), 9,04 (1H, s), 9,14 (1H, s ancho), 11,10 (1H, s ancho).

Ejemplo 27: N-Hidroxi 2-{6-[(bifenil-4-ilmetil)-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

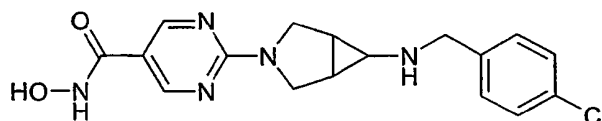
Pureza mediante LCMS del 98%, m/z 402 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,19 (2H, s ancho), 2,63 (1H, s ancho), 3,59 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,84 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,33 (2H, s ancho), 7,10-7,30 (2H, m), 7,35-7,75 (8H, m), 8,67 (2H, s), 9,34 (1H, s ancho), 11,05 (1H, s ancho).

Ejemplo 28: N-Hidroxi 2-{6-[(3,5-difluorobencil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

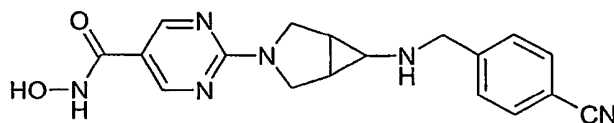
Pureza mediante LCMS del 98%, m/z 362 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,15 (2H, s ancho), 2,61 (1H, m), 3,58 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,82 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,30 (2H, s ancho), 7,28 (2H, m), 7,37 (1H, m), 8,67 (2H, m), 9,37 (1H, s ancho), 10,19 (1H, s ancho), 11,10 (1H, s ancho).

Ejemplo 29: N-Hidroxi 2-{6-(3-fenilbutilamino)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

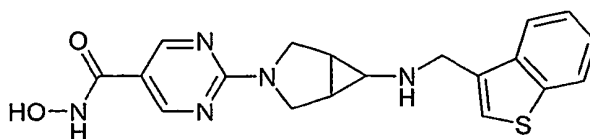
Pureza mediante LCMS del 99%, m/z 368 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,22 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,87 (2H, q, J = 7,8 Hz), 2,17 (2H, s ancho), 2,64 (1H, s ancho), 2,78 (2H, m), 2,98 (1H, m), 3,57 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,86 (2H, d, J = 11,7 Hz), 7,19-7,35 (5H, m), 8,66 (2H, s), 8,82 (1H, s ancho), 9,01 (1H, m), 11,08 (1H, s).

Ejemplo 30: N-Hidroxi 2-{6-[(4-clorobencil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

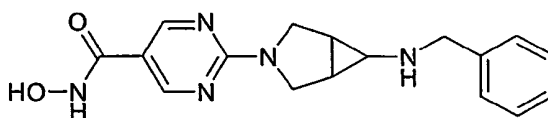
Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 362 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,13 (2H, s ancho), 2,57 (1H, s ancho), 3,57 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,71 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,27 (2H, s), 7,54 (4H, m), 8,67 (2H, s), 9,04 (1H, s ancho), 9,26 (1H, s ancho), 11,07 (1H, s ancho).

Ejemplo 31: N-Hidroxi 2-{6-[(4-cianobencil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

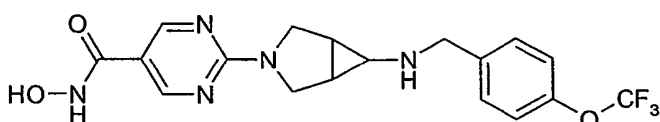
Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 351 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 2,26 (2H, s ancho), 2,65 (1H, s ancho), 3,67 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 4,03 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,47 (2H, s ancho), 7,71 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,87 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,67 (2H, s).

Ejemplo 32: N-Hidroxi 2-{6-[(1-benzotien-3-ilmetil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

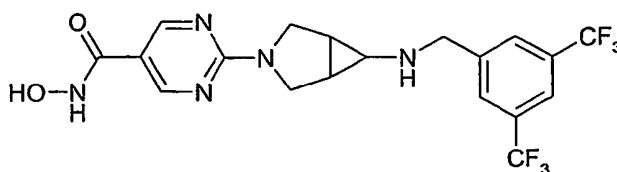
Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 382 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,15 (2H, s ancho), 2,64 (1H, s ancho), 3,54 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,81 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,57 (2H, s), 7,45 (2H, m), 7,97 (1H, s), 8,07 (2H, dd, J = 7,8, 0,9 Hz), 8,67 (2H, s), 9,04 (1H, s ancho), 9,32 (1H, s ancho), 11,10 (1H, s ancho).

Ejemplo 33: N-Hidroxi 2-{6-(bencilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

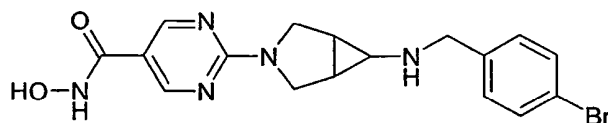
Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 326 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,13 (2H, s ancho), 2,57 (1H, s ancho), 3,56 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,82 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,26 (2H, s), 7,42-7,51 (5H, m), 8,67 (2H, s), 9,02 (1H, s ancho), 9,20 (1H, s ancho), 11,09 (1H, s ancho).

Ejemplo 34: N-Hidroxi 2-{6-[(4-trifluor ometoxibencil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

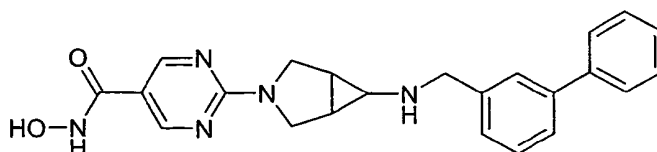
Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 410 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,15 (2H, s ancho), 2,60 (1H, s ancho), 3,57 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,83 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,31 (2H, s), 7,25 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,67 (2H, s), 9,02 (1H, s ancho), 9,28 (1H, s ancho), 11,07 (1H, s ancho).

Ejemplo 35: N-Hidroxi 2-{6-[(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

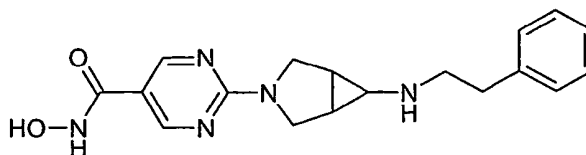
Pureza mediante LCMS de >97%, m/z 462 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 2,27 (2H, s ancho), 2,67 (1H, s ancho), 3,68 (2H, dm, J = 12 Hz), 4,06 (2H, d, J = 12 Hz), 4,56 (2H, s), 8,13 (1H, m), 8,20 (2H, m), 8,69 (2H, s).

Ejemplo 36: N-Hidroxi 2-{6-[(4-bromobencil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

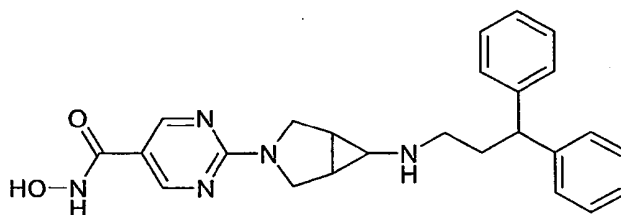
Pureza mediante LCMS de >99%, m/z 406 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,18 (2H, s ancho), 3,56 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,81 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 4,23 (2H, s), 7,49 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,67 (2H, s), 9,01 (1H, s ancho), 9,49 (1H, s ancho), 11,10 (1H, s ancho).

Ejemplo 37: N-Hidroxi 2-{6-[(bifenil-3-ilmetil)-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

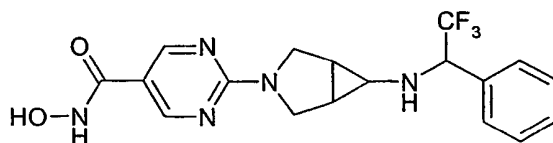
Pureza mediante LCMS del 98%, m/z 402 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,26 (2H, s ancho), 2,57 (1H, s ancho), 3,57 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,83 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,32 (2H, s ancho), 7,40 (1H, m), 7,47-7,54 (4H, m), 7,73 (2H, m), 7,93 (1H, s), 8,67 (2H, s), 9,75 (2H, s ancho), 11,10 (1H, s ancho).

Ejemplo 38: N-Hidroxi 2-{6-[(2-feniletíl)-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

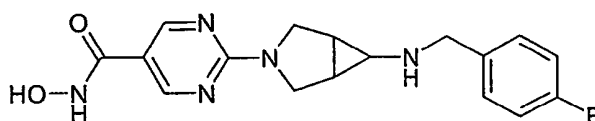
Pureza mediante LCMS del 99%, m/z 340 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 2,05 (2H, s ancho), 2,61 (1H, s ancho), 3,03 (2H, m), 3,37 (2H, m), 3,67 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 4,03 (2H, d, J = 11,7 Hz), 7,27-7,38 (5H, m), 8,68 (2H, s).

Ejemplo 39: N-Hidroxi 2-{6-(3,3-difenilpropilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

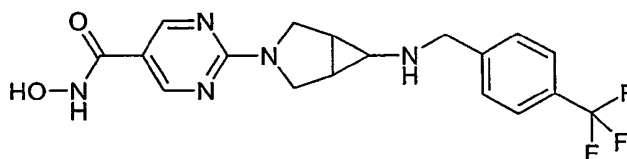
Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 430 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 2,11 (2H, s ancho), 2,42 (3H, m), 2,99 (2H, m), 3,64 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,97 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,06 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,20 (2H, m), 7,31 (8H, m), 8,67 (2H, s).

Ejemplo 40: N-Hidroxi 2-{6-[(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

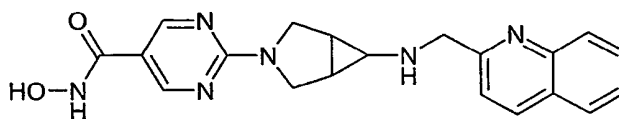
Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 394 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 1,72 (3H, m), 3,48 (2H, m), 3,61 (2H, m), 4,23 (1H, m), 7,23-7,37 (5H, m), 8,50 (2H, s).

Ejemplo 41: N-Hidroxi 2-{6-[(4-fluorobencil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

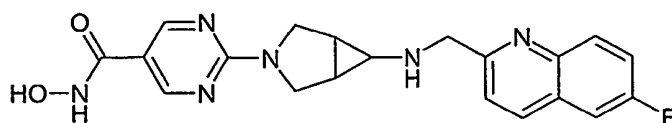
Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 344 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,27 (2H, m), 2,57 (1H, m), 3,58 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,84 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,30 (2H, m), 7,35 (2H, m), 7,68 (2H, m), 8,73 (2H, s), 9,83 (2H, m), 11,20 (1H, m).

Ejemplo 42: N-Hidroxi 2-{6-[(4-(trifluorometil)bencil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 394 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,27 (2H, m), 2,55 (1H, m), 3,57 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,80 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,59 (2H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,68 (2H, s), 10,01 (2H, m), 11,10 (1H, m).

Ejemplo 43: N-Hidroxi 2-{6-[(quinolin-2-ilmetil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

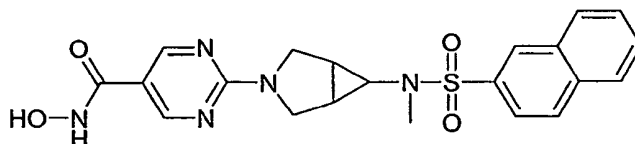
Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 377 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 2,28 (2H, s ancho), 2,67 (1H, s ancho), 3,59 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,98 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,64 (2H, s), 7,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,57 (2H, s).

Ejemplo 4: N-Hidrox i 2 -(6-{[6-fluoroquinolin-2-il]metil}amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 395 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,30 (2H, s), 2,75 (1H, s), 3,60 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 3,88 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,69 (2H, s ancho), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,75 (1H, td, J = 8,7, 3,0 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 9,3, 2,7 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,67 (2H, s), 9,01 (1H, s ancho), 9,61 (1H, s ancho), 11,09 (1H, s ancho).

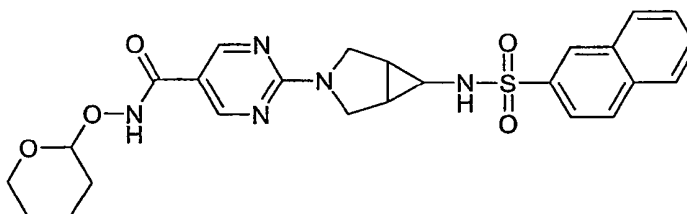
Preparación de sulfonamidas protegidas en N

Se prepararon sulfonamidas protegidas en N siguiendo la metodología descrita en el Esquema 8.

Ejemplo 4 5: N-Hidroxi 2 -(6-[metil(naftalen-2-sulfonil)-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

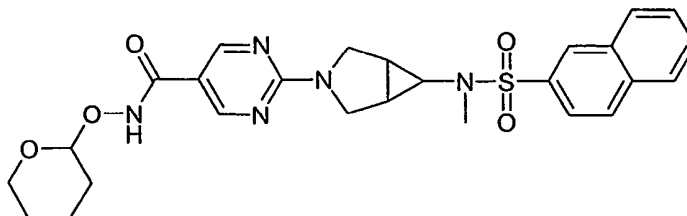
El Ejemplo 45 se preparó siguiendo el **Método A** del Esquema 8.

N-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) 2-[6-[(naftalen-2-sulfonil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida



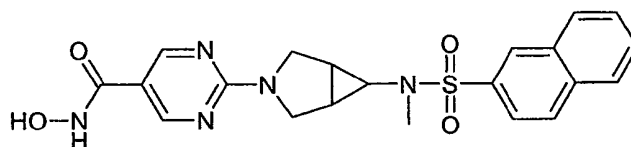
El compuesto del título se preparó como se describió en el ejemplo 1.

N-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) 2-[6-[metil(naftalen-2-sulfonil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida



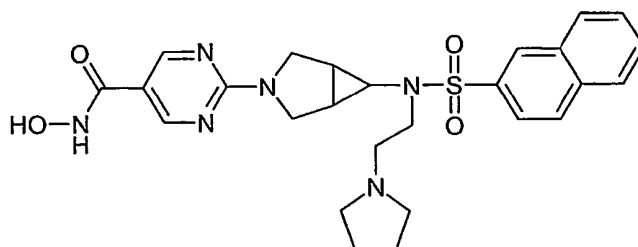
Se lavó NaH (147 mg, 3,75 mmol) con heptano, y se suspendió en THF (10 ml). Después se añadió N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) 2-[6-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida (1,113 g, 2,2 mmol), seguido por la adición de sulfato de dimetilo (0,22 ml, 2,3 mmol). La mezcla se agitó durante 48 h, y después se vertió en DCM (150 ml). Se añadió cloruro de amonio 2,4 M (50 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para proporcionar un aceite naranja. Este ese procesó sin ninguna purificación adicional.

N-Hidroxi 2-[6-[metil(naftalen-2-sulfonil)-amino]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida - Ejemplo 45



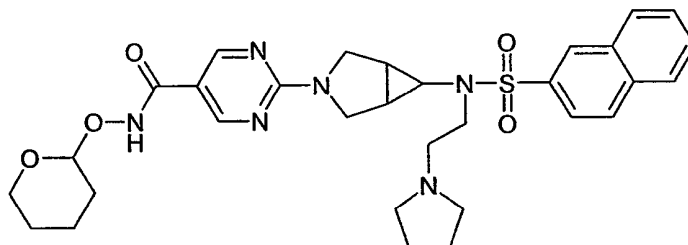
A N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) 2-{6-[(naftalen-2-sulfonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il} pirimidina-5-carboxamida se le añadió TFA/DCM/MeOH (5 ml, mezcla 1:1:1). La disolución se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se concentró después a presión reducida, y se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (34 mg, rendimiento del 3% en 2 etapas). Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 440 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,55 (1H, m), 2,25 (2H, m), 2,77 (3H, s), 3,58 (2H, m), 3,78 (2H, d, J = 11,8 Hz), 7,66-7,84 (2H, m), 7,82 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 8,06 (1H, m), 8,18 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,22-8,28 (1H, m), 8,49-8,52 (1H, m), 8,61 (2H, s), 9,01 (1H, s ancho), 11,05 (1H, s ancho).

Ejemplo 46: N-Hidroxi 2-{6-[(naftalen-2-sulfonyl)-(2-pirrolidin-1-il-etil) amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida



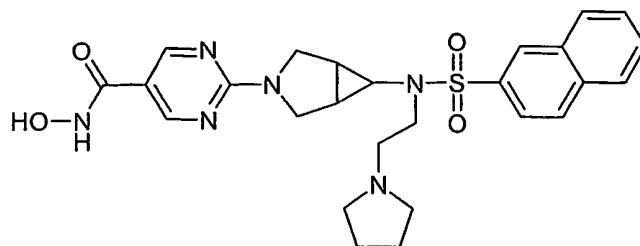
El Ejemplo 46 se preparó siguiendo el **Método B** del Esquema 8.

N-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) 2-{6-[(naftalen-2-sulfonyl)-(2-pirrolidin-1-ilet)il]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida



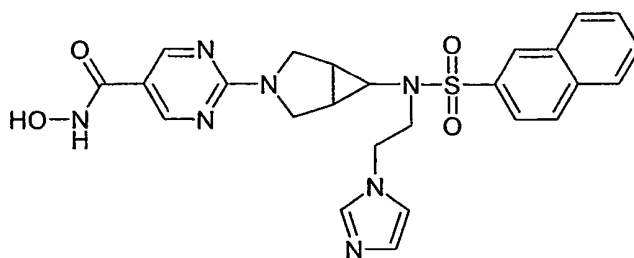
Se lavó NaH (0,223 g, 5,5 mmol) con heptano (10 ml), y después se suspendió en DMF (5 ml). Se añadió N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) 2-{6-[(naftalen-2-sulfonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida (0,991 g, 1,95 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 min. A NaH (0,172 g, 4,3 mmol) en DMF se le añadió hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina (0,724 g, 4,2 mmol). La reacción se agitó suavemente durante 2 min, y después se añadió a la disolución de N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) 2-{6-[(naftalen-2-sulfonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida. La mezcla se agitó a t.a. durante 5 días, después se vertió en DCM (150 ml) y se paró con una disolución de cloruro de amonio 2,4 M (50 ml). La capa orgánica se separó, y la acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron, y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,234 g, 19%). Este ese procesó sin purificación adicional.

N-Hidroxi 2-{6-[(naftalen-2-sulfonyl)-(2-pirrolidin-1-il-etil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida - Ejemplo 46



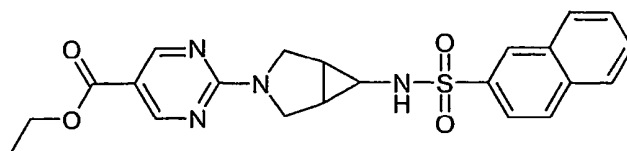
A N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) 2-{6-[(naftalen-2-sulfonyl)-(2-pirrolidin-1-iletil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida (0,234 g, 0,38 mmol) se le añadió TFA:DCM:MeOH (6 ml, mezcla 1:1:1). La mezcla se agitó durante 3 h a t.a. y después se concentró a vacío. El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 30%). Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 523,25 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,55-1,68 (4H, m), 1,78 (1H, m), 2,25-2,34 (2H, m), 2,35-2,45 (4H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 3,25-3,42 (5H, m), 3,54-3,63 (2H, m), 3,73-3,85 (2H, m), 7,65-7,77 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,06 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,17 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,24 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,55 (1H, s), 8,61 (2H, s), 9,00 (1H, s ancho), 11,05 (1H, s ancho).

Ejemplo 47: N-Hidroxi 2-{6-[[2-(2-metilimidazol-1-il)etil](naftalen-2-sulfonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida



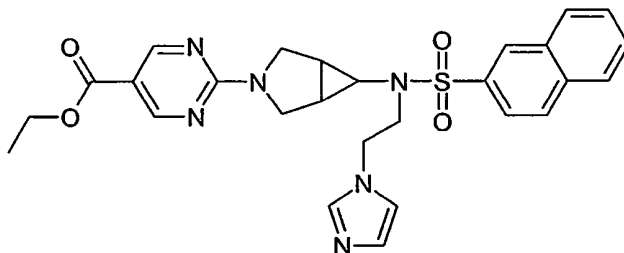
El Ejemplo 47 se preparó siguiendo el **Método C** del Esquema 8.

2-[6-(Naftalen-2-sulfonylamino)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-pirimidina-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó como se describió en el ejemplo 1.

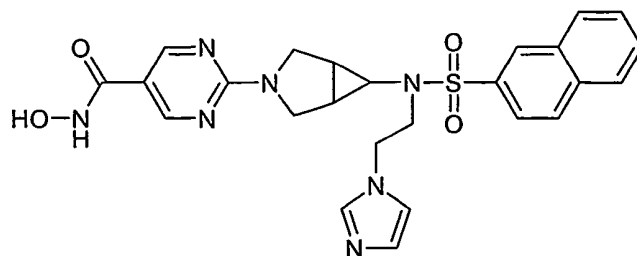
2-[6-[[2-(2-Metilimidazol-1-il)etil](naftalen-2-sulfonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxilato de etilo



A una disolución de 2-[6-(naftalen-2-sulfonylamino)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]-pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,182 g, 0,47 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió trifenilfosfina (0,26 g, 1 mmol) y 1-(2-hidroxietil)-2-metilimidazol (0,084 mg, 0,75 mmol). Después se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,167 ml, 0,85 mmol) y la disolución se agitó durante la noche. La mezcla se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó mediante elución con un 2% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (0,242 g, 90%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ:

1,36 (3H, t), 1,60-1,80 (3H, m), 2,57 (3H, s), 3,43 (2H, t), 3,48-3,62 (2H, m), 3,70 (2H, d), 4,35 (2H, t), 4,33 (2H, q), 6,90 (1H, d), 6,98 (1H, d), 7,60-7,80 (2H, m), 7,82 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 8,02 (2H, d), 8,43 (1H, s), 8,72 (2H, s).

N-Hidroxi 2-{6-[[2-(2-metilimidazol-1-il)etil](naftalen-2-sulfonil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida - Ejemplo 47



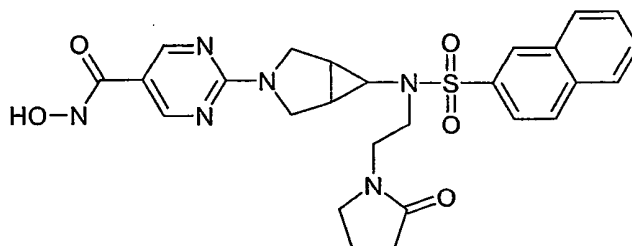
5

A una disolución de 2-{6-[[2-(2-metilimidazol-1-il)etil](naftalen-2-sulfonil) amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,211 g, 0,38 mmol) en EtOH (6 ml) en un tubo sellado se le añadió hidrócloruro de hidroxilamina (0,460 g, 6,6 mmol) y etóxido sódico (0,358 g, 5,3 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 18 h, después se añadió agua (20 ml), y el producto se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron, y el producto se purificó mediante recristalización (MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40 mg, 20%). Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 534 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,71 (1H, m), 1,82 (2H, m), 2,34 (3H, s), 3,43-3,55 (4H, m), 3,71 (2H, d, J = 11,9 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,76 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,08 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,66-7,76 (2H, m), 7,88 (1H, dd, J = 1,8, 10,5 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 2,0, 7,1 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 2,0, 8,9 Hz), 8,57-8,62 (3H, m), 8,98 (1H, s ancho), 11,02 (1H, s ancho).

10

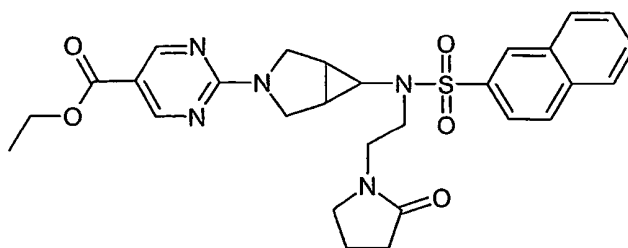
15

Ejemplo 48: N-Hidroxi 2-{6-[(naftalen-2-sulfonil)-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida



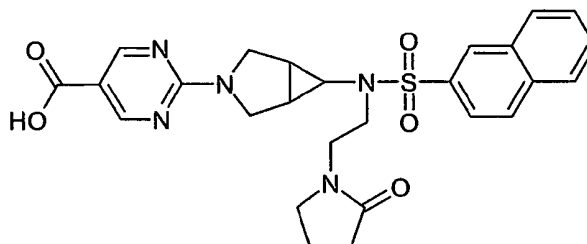
El Ejemplo 48 se preparó siguiendo el **Método D** del Esquema 8.

20 2-(6-[(Naftalen-2-sulfonil)-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo



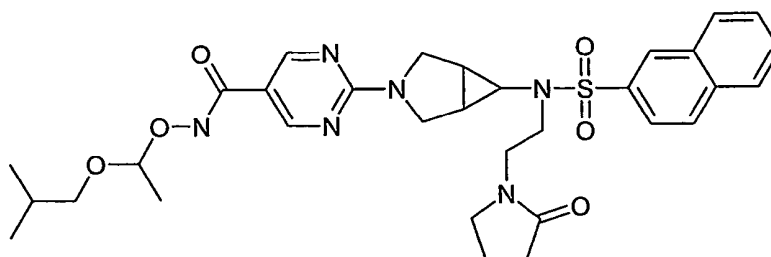
El compuesto del título se preparó como se describió para el método C.

Ácido 2-(6-[(naftalen-2-sulfonil)-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-iletil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-pirimidina-5-carboxílico



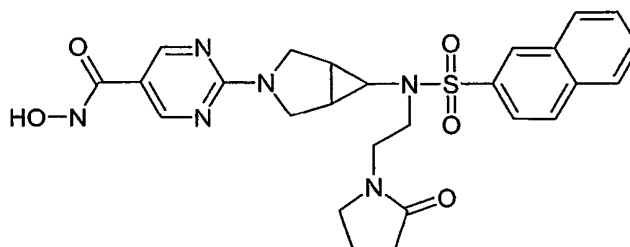
A una disolución de 2-(6-((naftalen-2-sulfonyl)-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,749 g, 1,4 mmol) en EtOH (8 ml) se le añadió etóxido sódico (1,08 g, 15,8 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (1,30 g, 18,7 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 18 h, y después se añadió agua (20 ml). El producto se extrajo con DCM (2 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. De hecho, se comprobó que el producto de hidroxamato esperado no se había formado. La reacción proporcionó en su lugar el ácido. La purificación mediante HPLC de fase inversa proporcionó el compuesto del título (232 mg, 32%). Este se usó directamente en la siguiente etapa sin su caracterización.

N-(1-Isobutoxi) 2-(6-((naftalen-2-sulfonyl)-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxamida



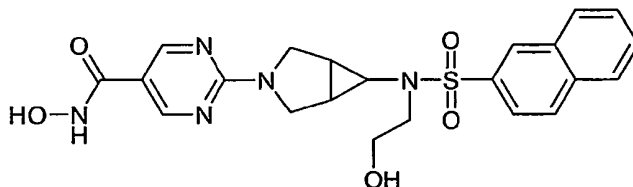
A una disolución de ácido 2-(6-((naftalen-2-sulfonyl)-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxílico (0,170 g, 0,3 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadió HOBt (83 mg, 0,54 mmol) y EDCI (133 mg, 0,7 mmol). Después se añadió el Intermedio **D** (0,4 ml, 3 mmol) y DIPEA (0,4 ml, 2,5 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. Después se evaporó el DMF, y la mezcla bruta se cargó directamente en una columna de gel de sílice. El producto se eluyó con un 2% de MeOH/DCM a un 4% de MeOH/DCM, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (83 mg, 43%). Este se usó directamente en la siguiente etapa sin su caracterización.

N-Hidroxí 2-(6-((naftalen-2-sulfonyl)-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxamida - Ejemplo 48

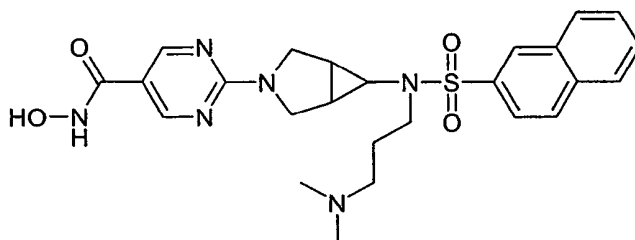


A N-(1-isobutoxi) 2-(6-((naftalen-2-sulfonyl)-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxamida se le añadió TFA:DCM:MeOH (3,5 ml, mezcla 1:2:2). La disolución se agitó durante la noche, y después se concentró a vacío. El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (18 mg, 11%). Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 537 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) 1,83-1,95 (3H, m), 2,17 (2H, t, J = 8,2 Hz), 2,22-2,26 (2H, m), 3,36-3,45 (6H, m), 3,52-3,59 (2H, m), 3,79 (2H, t, J = 11,8 Hz), 7,66-7,76 (2H, m), 7,83 (1H, dd, J = 1,8, 8,7 Hz), 8,04-8,09 (1H, m), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,22-8,27 (1H, m), 8,53-8,56 (1H, m), 8,63 (2H, s), 8,99 (1H, s ancho), 11,03 (1H, s ancho).

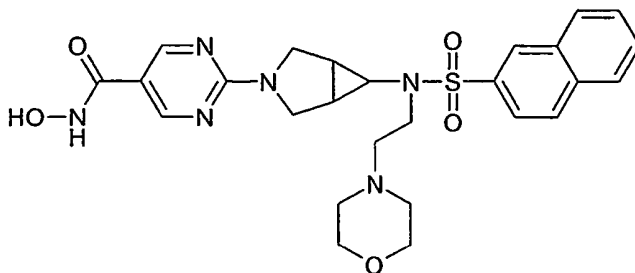
Los Ejemplos 49 a 55 se prepararon según los métodos descritos anteriormente:

Ejemplo 49 (método B): N-Hidroxi 2-{6-[2-(2-hidroxietil)(n aften-2-sulfonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

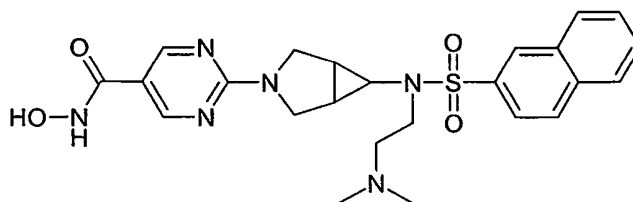
5 Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 470 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,75 (1H, m), 2,30 (2H, m), 3,32 (2H, m), 3,50-3,65 (4H, m), 3,78 (2H, d, $J = 11,9$ Hz), 7,64-7,77 (2H, m), 7,85 (1H, dd, $J = 1,8, 8,6$ Hz), 8,05 (1H, dd, $J = 2,1, 9,2$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,28 (1H, dd, $J = 1,9, 7,1$ Hz), 8,53 (1H, m), 8,61 (2H, s), 9,00 (1H, s ancho), 11,02 (1H, s ancho).

Ejemplo 50 (método B): N-Hidroxi 2-{6-[3-dimetilaminopropil](naftalen-2-sulfonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

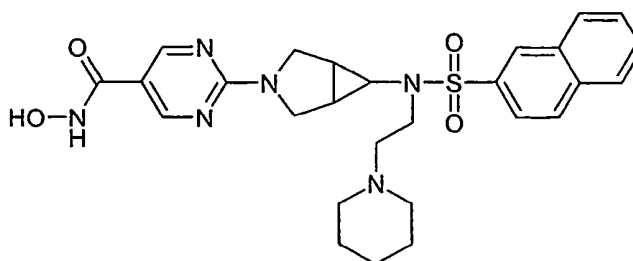
10 Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 511 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,55-1,68 (2H, m), 1,76-1,80 (1H, m), 2,05 (6H, s), 2,16 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,22-2,29 (2H, m), 3,22-3,33 (2H, m), 3,55-3,64 (2H, m), 3,79 (2H, d, $J = 11,8$ Hz), 7,64-7,75 (2H, m), 7,83 (1H, dd, $J = 1,8, 8,7$ Hz), 8,03-8,08 (1H, m), 8,16 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,22-8,25 (1H, m), 8,52-8,54 (1H, m), 8,62 (2H, s), 9,00 (1H, s ancho), 11,02 (1H, s ancho).

Ejemplo 51 (método B): N-Hidroxi 2-{6-[2-(2-morfolin-4-il-etil)(naftalen-2-sulfonyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

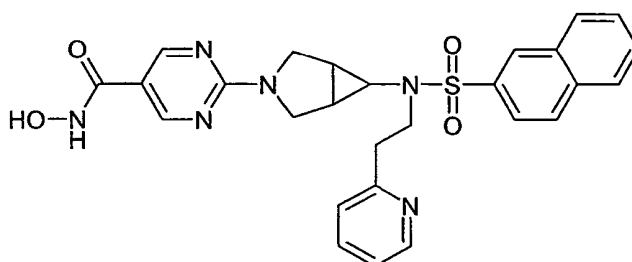
20 Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 539 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,80-1,83 (1H, m), 2,26-2,39 (6H, m), 2,42-2,50 (2H, m), 3,33-3,42 (2H, m), 3,45-3,60 (6H, m), 3,78 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 7,65-7,75 (2H, m), 7,87 (1H, dd, $J = 1,8, 8,6$ Hz), 8,06 (1H, dd, $J = 1,9, 7,0$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,24 (1H, dd, $J = 2,1, 6,8$ Hz), 8,53-8,56 (1H, m), 8,58 (2H, s).

Ejemplo 52 (método B): N-Hidroxi 2-{6-[(2-dimetilaminoetil)(naftalen-2-sulfonyl)-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

5 Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 496,5 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,75-1,79 (1H, m), 2,10 (6H, s), 2,25-2,30 (2H, m), 2,36-2,42 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,35 (2H, m), 3,52-3,58 (2H, m), 3,76 (2H, d, J = 11,6 Hz), 7,65-7,75 (2H, m), 7,86 (1H, dd, J = 1,8, 8,7 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 2,2, 6,5 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 2,1, 6,8 Hz), 8,52-8,57 (1H, m), 8,56 (2H, s).

Ejemplo 53 (método B): N-Hidroxi 2-{6-[(naftalen-2-sulfonyl)-(2-piperidin 1-iletil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

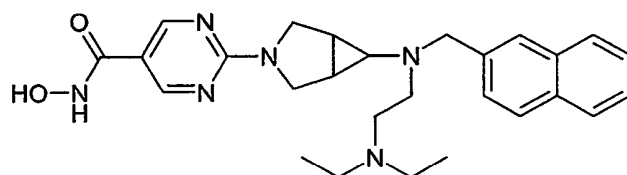
10 Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 537 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,40-1,51 (2H, m), 1,51-1,60 (4H, m), 1,92 (1H, t, J = 1,8 Hz), 2,30-2,35 (2H, m), 2,38-2,50 (4H, m), 2,59 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,46 (2H, t, J = 7 Hz), 3,59-3,69 (2H, m), 3,92 (2H, d, J = 12 Hz), 7,66-7,77 (2H, m), 7,87 (1H, dd, J = 1,7, 8,7 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 2,4, 9,1 Hz), 8,07-8,15 (2H, m), 8,48-8,52 (1H, m), 8,63 (2H, s).

Ejemplo 54 (método C): N-Hidroxi 2-{6-[(naftalen-2-sulfonyl)-(2-piridin-2-iletil)-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

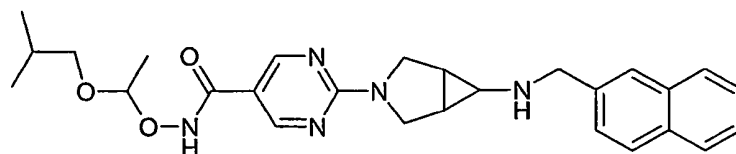
20 Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 531 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,17-2,23 (1H, m), 2,55-2,63 (2H, m), 3,46 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,92-4,0 (2H, m), 4,09 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,17 (2H, d, J = 11,8 Hz), 7,67-7,80 (2H, m), 8,08-8,17 (2H, m), 8,16-8,29 (2H, m), 8,48 (1H, dd, J = 1,4, 8,8 Hz), 8,58 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,66 (1H, dd, J = 1,4, 7,2 Hz), 8,92-8,99 (2H, m), 9,04 (2H, s), 9,40 (1H, s ancho), 11,46 (1H, s ancho).

Ejemplo 55 (método D): N-Hidroxi 2-{6-[(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-(4-trifluorometoxibencenosulfonyl)amino]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

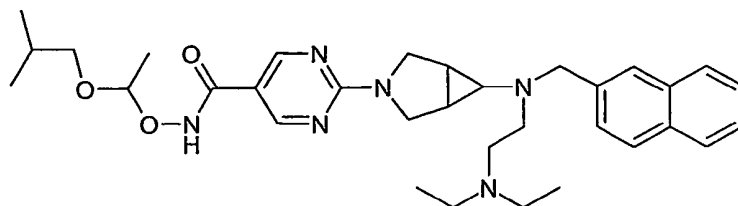
25 Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 571 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,85-1,97 (3H, m), 2,18 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,22-2,24 (2H, m), 3,34-3,44 (6H, m), 3,55-3,62 (2H, m), 3,81 (2H, d, J = 11,9 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,64 (2H, s), 8,99 (1H, s ancho), 11,04 (1H, s ancho).

Ejemplo 56: N-Hidroxi 2-{6-[(2-dietilaminoetil)naftalen-2-ilmetilamino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il} pirimidina-5-carboxamida

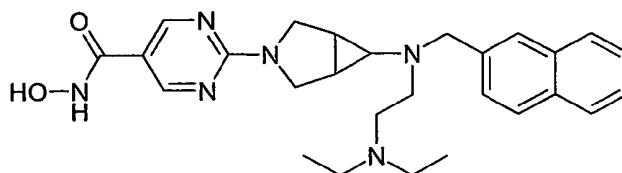
El Ejemplo **56** se preparó siguiendo la metodología descrita en el Esquema 9.

5 N-(1-Isobutoxietoxi) 2-{6-[(naftalen-2-ilmetil)-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describió para el ejemplo **20**.

N-(1-Isobutoxietoxi) 2-{6-[(2-dietilamino-etil)naftalen-2-ilmetilamino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

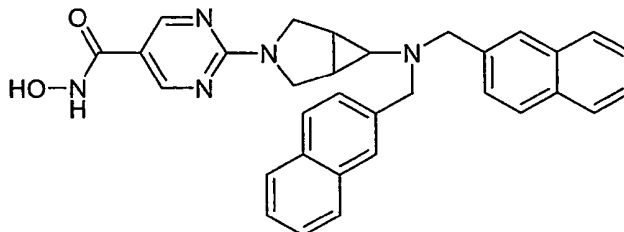
Se disolvió N-(1-isobutoxietoxi) 2-{6-[(naftalen-2-ilmetil)-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}-pirimidina-5-carboxamida (52 mg, 0,11 mmol) en DMF anhidra (2 ml) y se enfrió sobre hielo. A la disolución se le añadió hidruro sódico (13 mg, 0,55 mmol - dispersión del 60% en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla agitada se le añadió después (2-bromoetil)-N,N-dietilamina (22 mg, 0,12 mmol). Después de agitar durante 30 min, la reacción se paró mediante la adición cuidadosa de agua, y se agitó durante 10 min. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (18 mg, 29%). Pureza mediante LCMS del 100%, m/z 575 [M+H]⁺.

20 N-Hidroxi 2-{6-[(2-dietilaminoetil)naftalen-2-ilmetilamino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida**Ejemplo 56**

Se disolvió N-(1-isobutoxietoxi) 2-{6-[(2-dietilaminoetil)naftalen-2-ilmetilamino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il} pirimidina-5-carboxamida (18 mg, 0,03 mmol) en DCM seco (3 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (0,015 ml, 0,06 mmol). Se formó un precipitado blanco inmediatamente. Este se filtró y se lavó con DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8 mg, 57%). Pureza mediante LCMS del 98%, m/z 475 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 1,39 (6H, t, J = 7,2 Hz), 2,26 (2H, s ancho), 2,77 (1H, s), 3,37 (4H, m), 3,55 (2H, d, J = 10,5 Hz), 3,81 (4H, s ancho), 3,93 (2H, d ancho, J = 10,5 Hz), 4,71 (2H, s ancho), 7,61 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,95-8,04 (3H, m), 8,20 (1H, s), 8,71 (2 H, s).

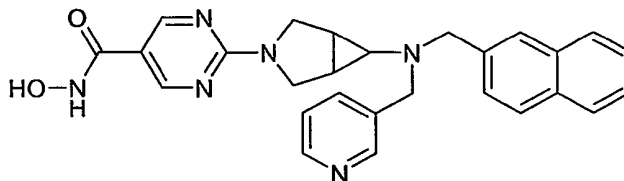
Los Ejemplos 57 y 58 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 56:

Ejemplo 57: N-Hidroxi 2-[6-(bisnaftalen-2-ilmetilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida



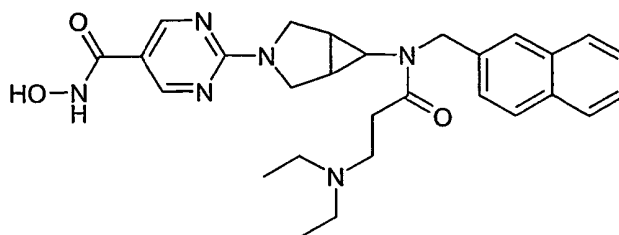
5 Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 516 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 1,75 (2H, s ancho), 2,63 (1H, s ancho), 3,39 (2H, m), 3,82 (2H, m, J = 11,7 Hz) 4,72 (4H, s ancho), 7,60-7,68 (6H, m), 7,97-8,11 (8H, m), 8,66 (2H, s).

Ejemplo 58: N-Hidroxi 2-[6-(naftalen-2-ilmetilpiridin-3-ilmetilamino)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida



10 Pureza mediante LCMS del 97%, m/z 467 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN/D₂O) δ: 1,70 (2H, s ancho), 2,16 (1H, s ancho), 3,38 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,63 (2H, d, J = 11,3 Hz), 4,32 (2H, s ancho), 4,34 (2H, s ancho), 7,50 (3H, m), 7,90 (5H, m), 8,45 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,55 (2H, s), 8,72 (1H, s ancho), 8,76 (1H, d, J = 5,0 Hz).

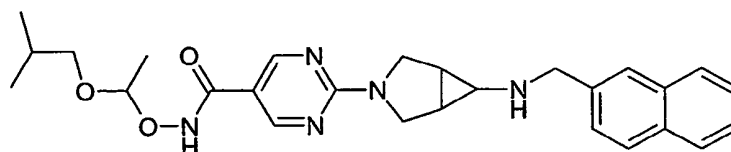
Ejemplo 59: N-Hidroxi 2-[6-[(3-dietilaminopropionil)naftalen-2-ilmetilamino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-pirimidina-5-carboxamida



15

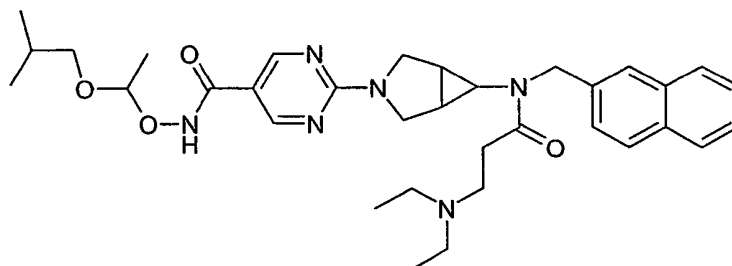
El Ejemplo 59 se preparó siguiendo la metodología descrita en el Esquema 10.

N-(1-Isobutoxi) 2-[6-[(naftalen-2-ilmetil)-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida



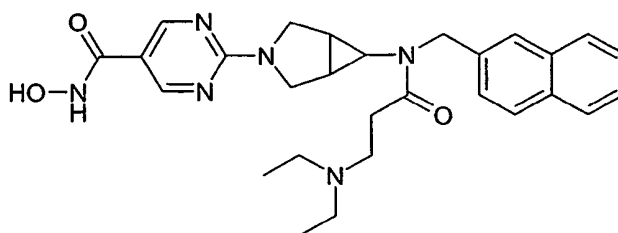
El compuesto del título se preparó como se describió para el ejemplo 20.

20 **N-(1-Isobutoxi) 2-[6-[(3-dietilaminopropionil)naftalen-2-ilmetil-amino]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida**



Se suspendió ácido 3-N,N-dietilaminopropiónico (73 mg, 0,5 mmol) en cloruro de oxalilo (1 ml, 11,2 mmol) y se añadió DMF (1 gota). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó después a presión reducida y se trató azeotrópicamente con DCM. El residuo se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió a una disolución enfriada con hielo de N-(1-isobutoxi) 2-{6-[(naftalen-2-ilmetil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}-pirimidina-5-carboxamida (100 mg, 0,21 mmol) en DCM (3 ml) y trietilamina (0,3 ml, 2,15 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 20 min, la mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM (2 x 5 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron hasta sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (199 mg, cuant.). m/z 603 [M+H]⁺.

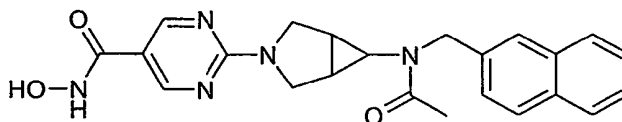
N-Hidroxi 2-{6-[(3-dietilaminopropionil)naftalen-2-ilmetil-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida - Ejemplo 59



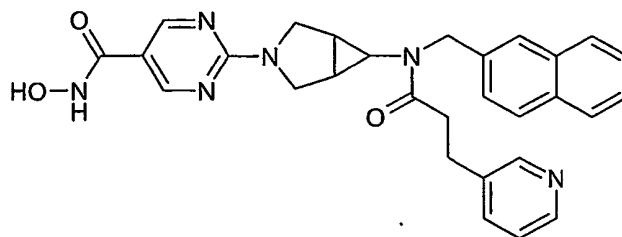
Se disolvió N-(1-isobutoxi) 2-{6-[(3-dietilaminopropionil)naftalen-2-ilmetil-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida (199 mg, 0,33 mmol) en DCM (3 ml) y se trató con una disolución de HCl 4 M en dioxano (0,5 ml, 2 mmol). El precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (94 mg, 57%). Pureza mediante LCMS del 98%, m/z 475 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 1,39 (6H, t, J = 7,2 Hz), 2,26 (2H, s ancho), 2,77 (1H, s), 3,37 (4H, m), 3,55 (2H, d, J = 10,5 Hz), 3,81 (4H, s ancho), 3,93 (2H, d, J = 10,5 Hz), 4,71 (2H, s ancho), 7,61 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,95-8,04 (3H, m), 8,20 (1H, s), 8,71 (2H, s).

Los Ejemplos 60 y 61 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 59:

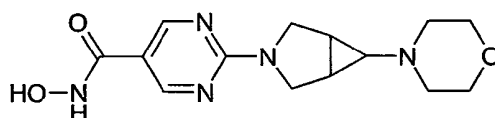
Ejemplo 60: N-Hidroxi 2-[6-(acetilnaftalen-2-ilmetil-amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida



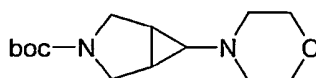
Pureza mediante LCMS del 98%, m/z 418 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 2,32 (2H, s ancho), 2,37 (3H, s), 2,43 (1H, s ancho), 3,64 (2H, d, J = 11,6 Hz), 3,84 (2H, d, J = 11,6 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,5, 1,3 Hz), 7,48 (2H, m), 7,75 (1H, s), 7,85 (3H, m), 8,60 (2H, s).

Ejemplo 61: N-Hidroxí 2-{6-[N-2-(2-oxo-2H-piridin-3-yl)-1-metil-3-(2-piridin-3-yl-propionil)]-4-morfolino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida

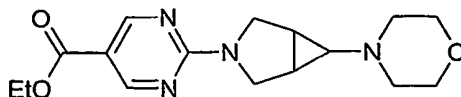
Pureza mediante LCMS del 98%, m/z 509 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 2,32 (2H, s ancho), 2,43 (1H, s ancho), 3,24 (4H, m), 3,64 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,87 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,80 (2H, s), 7,28 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,48 (2H, m), 7,67 (1H, s ancho), 7,82 (3H, m), 7,98 (1H, m), 8,60-8,69 (4H, m), 8,85 (1H, s ancho).

Ejemplo 62: N-Hidroxi 2-(6-morfolin-4-il-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxamida

El Ejemplo 62 se preparó siguiendo la metodología descrita en el Esquema 11.

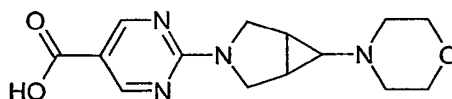
6-Morfolin-4-il-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

Se añadió una disolución de intermedio **B** (200 mg, 1,01 mmol) en THF anhidro (5 ml) a una disolución agitada de 1-bromo-2-(2-bromoeto)etano (234 mg, 1,01 mmol) en THF anhidro (15 ml) y trietilamina (323 ml, 2,32 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), después se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida eluyendo con un 100% de DCM a un 6% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite claro (24 mg, 9%). m/z 269 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,43 (9H, s), 1,58 (2H, s ancho), 2,58 (4H, m), 3,33-3,56 (5H, m), 3,65 (4H, m).

2-(6-Morfolin-4-il-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo

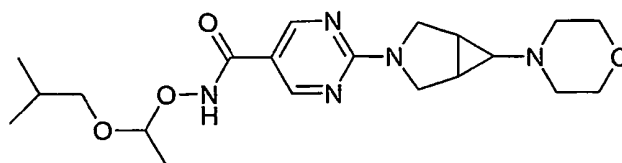
Se disolvió 6-morfolin-4-il-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (24 mg, 0,07 mmol) en HCl 4 M en dioxano (1 ml) y se agitó a t.a. durante 1 h. Esto se evaporó después hasta sequedad a presión reducida y se trató azeotrópicamente con DCM (3 x) antes de suspenderlo en MeCN anhidro (2 ml). La suspensión se agitó con carbonato potásico (96 mg, 0,7 mmol), y se añadió DMF anhidra para ayudar en la disolución del sustrato. Finalmente, se añadió intermedio **A** (16 mg, 0,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía rápida eluyendo con un 100% de DCM a un 6% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16 mg, 57%). Pureza mediante LCMS del 100%, m/z 319 $[M+H]^+$.

Ácido 2-(6-morfolin-4-il-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxílico



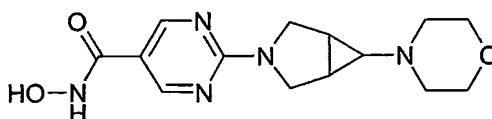
- 5 Se disolvió 2-(6-morfolin-4-il-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo (16 mg, 0,05 mmol) en THF (1 ml) y se añadió una disolución de NaOH 6 M en agua (0,5 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 18 h. Se añadió más NaOH 6 M (0,5 ml) y la reacción se agitó durante otras 24 h. La mezcla de reacción se evaporó para dejar solamente la porción acuosa, que se acidificó hasta pH~1 mediante el uso de HCl ac. al 10%, después se evaporó hasta sequedad y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Pureza mediante LCMS del 100%, m/z 291 [M+H]⁺.

N-(1-Isobutoxietoxi) 2-(6-morfolin-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxamida



- 10 El ácido 2-(6-morfolin-4-il-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxílico en bruto se suspendió en DMF anhidra (3 ml), y se añadió EDCI (19 mg, 0,1 mmol) y HOBt (11 mg, 0,075 mmol). Después de agitar durante ~5 minutos, se añadió trietilamina (35 µl, 0,25 mmol) e intermedio **D** (58 µl, 0,5 mmol), y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y DCM (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron sobre sílice. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida eluyendo con un 100% de DCM a un 15% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (10 mg, 51%). Pureza mediante LCMS del 100%, m/z 406 [M+H]⁺.
- 15

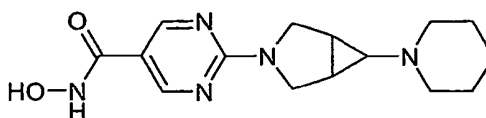
N-Hidroxi 2-(6-morfolin-4-il-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxamida - Ejemplo 62



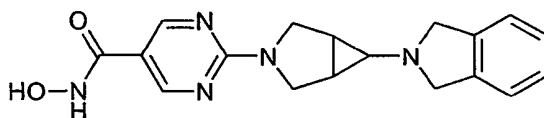
- 20 Se disolvió N-(1-isobutoxietoxi) 2-(6-morfolin-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxamida (10 mg, 0,02 mmol) en DCM (2 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (0,4 ml, 0,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min, después se evaporó a presión reducida y se trató azeotrópicamente con MeOH (3 x 5 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,3 mg, 40%). Pureza mediante LCMS del 90%, m/z 306 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 2,49 (2H, s ancho), 2,85 (1H, s ancho), 3,55-3,87 (8H, m), 4,10 (4H, m), 8,72 (2H, s).

- 25 **Los Ejemplos 63 a 66 se prepararon de una manera análoga al ejemplo 62:**

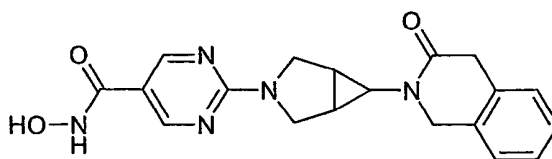
Ejemplo 63: N-Hidroxi 2-(6-piperidin-1-il-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidin-5-carboxamida



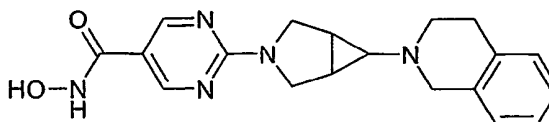
- 30 Pureza mediante LCMS del 87%, m/z 304 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,36 (1H, m), 1,74 (5H, m), 2,42 (2H, s ancho), 2,71 (1H, m), 2,99 (2H, m), 3,54 (4H, m), 3,91 (2H, d, J = 11,5 Hz), 8,68 (2H, s), 10,14 (1H, s ancho), 11,11 (1H, s ancho).

Ejemplo 64: N-Hidroxi 2-[6-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida

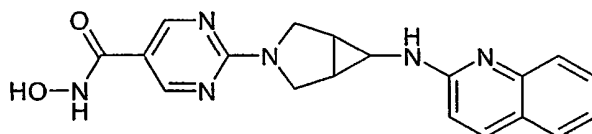
Pureza mediante LCMS del 100%, m/z 338 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 3,61 (2H, d, J = 11,6 Hz), 3,97 (2H, d, J = 11,6 Hz), 4,75 (4H, m), 7,39 (4H, m), 8,68 (2H, s), 11,11 (1H, s ancho), 11,82 (1H, s ancho), 3H adicional bajo los picos de DMSO y agua.

Ejemplo 6 5: N-Hidroxi 2-[6-(3-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida

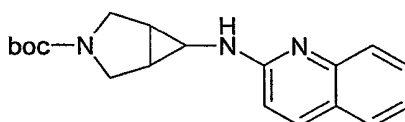
Pureza mediante LCMS del 100%, m/z 366 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 2,17 (2H, s ancho), 2,51 (1H, t, J = 2,1 Hz), 3,62 (2H, s), 3,71 (2H, d, J = 10,1 Hz), 4,10 (2H, d, J = 10,1 Hz), 4,60 (2H, s), 7,17-7,33 (4H, m), 8,68 (2H, s).

Ejemplo 6 6: N-Hidroxi 2-[6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida

Pureza mediante LCMS del 95%, m/z 352 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 2,54 (2H, s ancho), 2,88 (1H, s ancho), 3,25 (2H, m), 3,75 (4H, m), 4,12 (2H, d, J = 11,8 Hz), 4,62 (2H, s ancho), 7,31 (4H, m), 8,70 (2H, s).

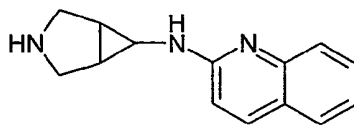
Ejemplo 67: N-Hidroxi 2-[6-(quinolin-2-ilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida

El Ejemplo 67 se preparó siguiendo la metodología descrita en el Esquema 12.

6-(Quinolin-2-ilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

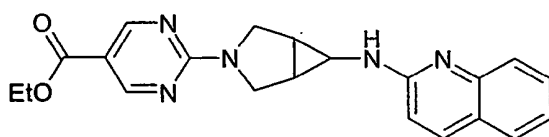
El Intermedio B (200 mg, 1,01 mmol) se combinó con 2-cloroquinilina (328 mg, 2,02 mmol), y los dos sólidos se fundieron a 100 °C durante 16 h. Después la reacción se enfrió, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un 0 a un 3% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (320 mg, 97%). Pureza mediante LCMS del 94%, m/z 326 [M+H]⁺.

(3-Azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)quinolin-2-il-amina



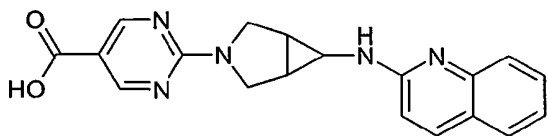
Se agitó 6-(quinolin-2-ilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 0,98 mmol) en HCl 4 M en dioxano (2 ml) a t.a. bajo N₂ durante 15 min. El disolvente se eliminó después a vacío y el residuo se secó a alto vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Pureza mediante LCMS del 91 %, m/z 226 [M+H]⁺.

5 2-[6-(Quinolin-2-ilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxilato de etilo



10 Se agitó (3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)quinolin-2-il-amina (0,98 mmol) en MeCN (10 ml) y DMF (10 ml) a t.a. bajo N₂. Después se añadió K₂CO₃ (1,35 g, 9,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después se añadió el Intermedio **A** (227 mg, 0,98 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación continuó durante 30 min. La reacción se diluyó después con H₂O (100 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Pureza mediante LCMS del 82%, m/z 376 [M+H]⁺.

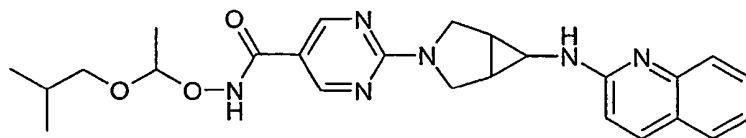
Ácido 2-[6-(quinolin-2-ilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxílico



15 Se agitó 2-[6-(quinolin-2-ilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,98 mmol) en THF (10 ml) y H₂O (10 ml) a t.a. durante 64 h. La reacción se acidificó después hasta pH 3 y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un sólido marrón. El sólido se recogió y se lavó con un poco de H₂O para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (103 mg, 30% en 3 etapas). Pureza mediante LCMS del 90%, m/z 348 [M+H]⁺.

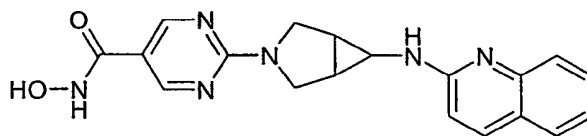
20

N-(1-Isobutoxi) 2-[6-(quinolin-2-ilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-pirimidina-5-carboxiamida



25 Se agitó ácido 2-[6-(quinolin-2-ilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxílico (103 mg, 0,29 mmol) en DMF (10 ml) a t.a. bajo N₂. Se añadió EDCI (67 mg, 0,35 mmol) y HOBt (47 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Después se añadió el Intermedio **D** (200 µl, 1,45 mmol) y trietilamina (202 µl, 1,45 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h. La reacción se diluyó después con H₂O (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un 0 a un 10% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (48 mg, 36%). Pureza mediante LCMS del 85%, m/z 463 [M+H]⁺.

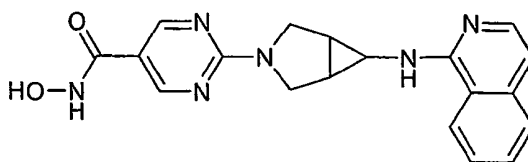
30 N-Hidroxi 2-[6-(quinolin-2-ilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida - Ejemplo 67



Se agitó N-(1-isobutoxi) 2-[6-(quinolin-2-ilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-pirimidin-5-carboxiamida (48 mg, 0,1 mmol) en DCM (2 ml) a t.a. bajo N₂. Se añadió HCl 4 M en dioxano (20 µl, 0,2 mmol), lo que provocó que precipitase un sólido inmediatamente. La reacción se agitó durante 10 min y después se eliminó el disolvente a vacío. Se añadió DCM (~10 ml) al residuo y el sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (21 mg, 58%). Pureza mediante LCMS del 98%, m/z 363 [M+H]⁺, (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,19 (2H, s ancho), 2,99 (1H, m), 3,63 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 4,27 (2H, d, J = 11,7 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,81 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,28 (2H, s), 10,24 (1H, s ancho), 11,12 (1H, s ancho), 12,96 (1H, s ancho).

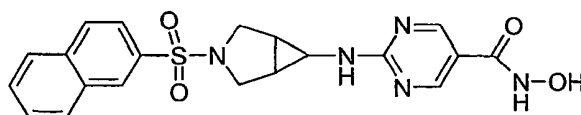
El Ejemplo 68 se preparó de una manera análoga al Ejemplo 67:

Ejemplo 68: N-Hidroxi 2-[6-(isoquinolin-1-ilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxamida



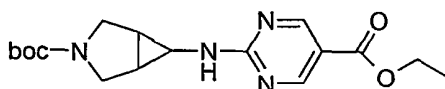
Pureza mediante LCMS del 99%, m/z 363 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,35 (2H, s ancho), 2,84 (1H, m), 3,65 (2H, dm, J = 11,7 Hz), 4,33 (2H, d, J = 11,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,74-7,82 (2H, m), 7,95-8,02 (2H, m), 8,73 (2H, s), 8,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 10,12 (1H, s ancho), 11,15 (1H, s ancho), 12,81 (1H, s ancho).

Ejemplo 69: N-Hidroxi 2-[3-(2-naftilsulfonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino}pirimidina-5-carboxamida



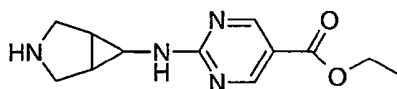
El Ejemplo 69 se preparó siguiendo la metodología descrita en el Esquema 13.

6-[5-(Etoxicarbonil)pirimidin-2-il]amino}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo



A una disolución de intermedio **B** (150 mg, 0,76 mmol) en MeCN (0,7 ml) se le añadió K₂CO₃. A ésta, se le añadió gota a gota una disolución de intermedio **A** (174 mg, 0,76 mmol) en MeCN (0,7 ml), lo que dio como resultado una suspensión blanca. La agitación a t.a. continuó durante 30 min, tras lo cual la suspensión blanca se volvió de color amarillo pálido. La mezcla de reacción se evaporó, se redisolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (5 ml). La capa de EtOAc se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía rápida (100% de DCM a 2% de MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,15 g, 57%). Pureza mediante LCMS del 89%, m/z 349 [M+H]⁺.

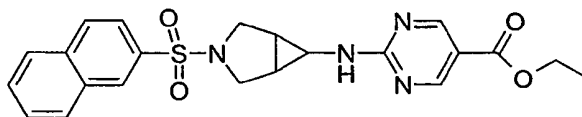
Trifluoroacetato de 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilamino)pirimidina-5-carboxilato de etilo



Una disolución de 6-[5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il]amino}-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (0,15 g) se dejó reposar en un 20% de TFA/DCM (10 ml) a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta

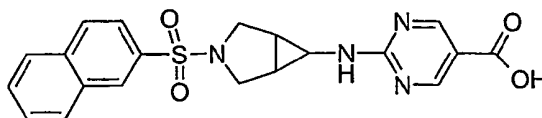
sequedad, lo que proporcionó el producto del título en forma de la sal de TFA (0,17 g). Pureza mediante LCMS del 76%, m/z 249 $[M+H]^+$. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

2-[[3-(Naftilsulfonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino]pirimidina-5-carboxilato de etilo



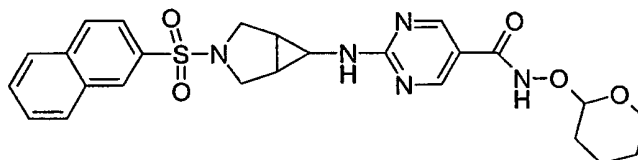
- 5 A una disolución de 2-[[3-(2-naftilsulfonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino]pirimidina-5-carboxilato de etilo (107 mg, 0,4 mmol) en DCM seco (5 ml) se le añadió Et_3N (0,18 ml, 1,2 mmol). Se añadió lentamente una disolución de cloruro de naftalen-2-sulfonyl (98 mg, 0,4 mmol) en DCM (5 ml) bajo N_2 . La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, y después se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 20 ml) seguido de agua (10 ml) y salmuera (10 ml). El DCM se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar un sólido amarillo pálido. La purificación mediante
- 10 cromatografía en columna rápida (DCM a 2% de MeOH/ DCM) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (128 mg, 73% - en dos etapas). Pureza mediante LCMS del 100%, m/z 439 $[M+H]^+$.

Ácido 2-[[3-(2-naftilsulfonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino]pirimidina-5-carboxílico



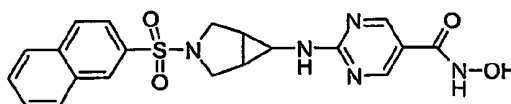
- 15 A una disolución de 2-[[3-(2-naftilsulfonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino]pirimidina-5-carboxilato de etilo (127 mg, 0,29 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió $NaOH$ 1 M (4 ml). La disolución se agitó a t.a. durante 2,5 h. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH~5/6 con HCl 2 M para proporcionar un precipitado blanco que se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (105 mg, 88%). Pureza mediante LC-MS del 100%, m/z 411 $[M+H]^+$.

N-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) 2-[[3-(2-naftilsulfonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino]pirimidina-5-carboxamida

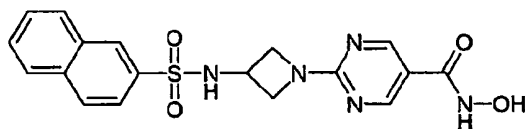


- 20 A una disolución de ácido 2-[[3-(2-naftilsulfonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino]pirimidina-5-carboxílico (105 mg, 0,26 mmol) en DCM (5 ml) y THF (5 ml) se le añadió $EDCI$ (59 mg, 0,3 mmol). Se añadió Et_3N (0,08 ml, 0,8 mmol) seguido de $HOBt$ (42 mg, 0,3 mmol) y O -(tetrahydro-piran-2-il)-hidroxilamina (36 mg, 0,3 mmol). La suspensión se agitó a t.a. durante 3 días. Se añadió más $EDCI$ (14 mg), Et_3N (0,02 ml), $HOBt$ (11 mg), y O -(tetrahydro-piran-2-il)-
- 25 hidroxilamina (9 mg), y la agitación continuó a t.a. durante otros 3 días. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, se re-disolvió en $EtOAc$ (20 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (10 ml) y agua (10 ml). La capa de $EtOAc$ se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (110 mg, 83%). Pureza mediante LCMS del 90%, m/z 511 $[M+H]^+$.

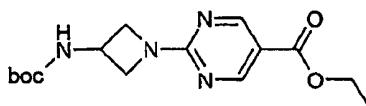
N-Hidroxí 2-[[3-(2-naftilsulfonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino]pirimidina-5-carboxamida - Ejemplo 69



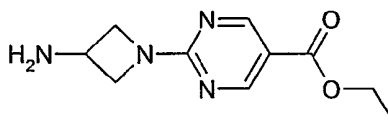
- 30 A una disolución de N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) 2-[[3-(2-naftilsulfonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino] pirimidina-5-carboxamida (110 mg, 0,21 mmol) en MeOH (15 ml) y DCM (15 ml), se le añadió TFA (1,5 ml) a t.a. La mezcla se agitó durante 8 h antes de eliminar el disolvente a vacío. El TFA en exceso se eliminó mediante la redisolución en DCM (5 ml x 2) y la concentración hasta sequedad a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (25,1 mg, 21%). Pureza mediante LCMS del 100%, m/z 426 $[M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 1,15 (2H, s), 2,55 (1H, s), 3,20 (2H, d), 3,65 (2H, d), 7,65 (2H, m), 7,75 (1H, d), 7,90 (1H, m), 8,15-8,30 (3H, m), 8,50 (1H, s), 8,65 (2H, s).
- 35

Ejemplo de Referencia 70: N-Hidroxi 2-{3-[(2-naftilsulfonyl)amino]azetidín-1-il}pirimidina-5-carboxamida

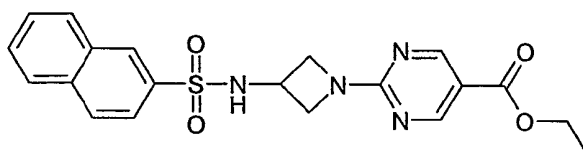
El Ejemplo de Referencia **70** se preparó siguiendo la metodología descrita en el Esquema **14**.

2-{3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il}pirimidina-5-carboxilato de etilo

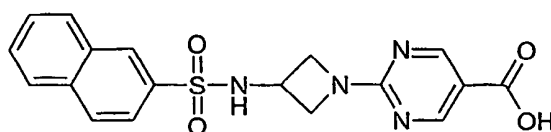
Se añadió el Intermedio **A** (267 mg, 1,16 mmol) a ácido terc-butil azetidín-3-il-carbámico (200 mg, 1,16 mmol) y K_2CO_3 (481 mg, 3,48 mmol) en MeCN (10 ml) a t.a. bajo N_2 . La suspensión blanca resultante se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo en EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (323 mg, 86%). Pureza mediante LCMS del 100%, m/z 323 $[M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,37 (3H, t), 1,46 (9H, s), 4,04 (2H, m), 4,34 (2H, q), 4,53 (2H, t), 4,64 (1H, s ancho), 5,02 (1H, s ancho), 8,84 (2 H, s).

Hidrocloreuro de 2-(3-aminoazetidín-1-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo

Se añadió HCl 4 M en dioxano (15 ml) a 2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]azetidín-1-il}pirimidina-5-carboxilato de etilo (323 mg, 1 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 30 min. La suspensión se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (323 mg, cuant.). Pureza mediante LCMS del 78%, m/z 223 $[M+H]^+$.

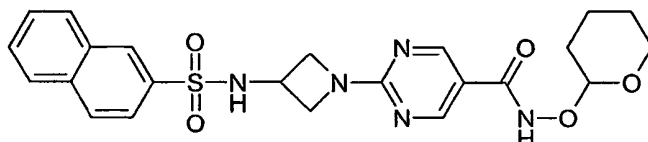
2-{3-[(2-Naftilsulfonyl)amino]azetidín-1-il}pirimidina-5-carboxilato de etilo

Se añadió Et_3N (0,51 ml, 3,68 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreuro de 2-(3-aminoazetidín-1-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo (317 mg, 1,23 mmol) en DCM (15 ml) a t.a. bajo N_2 . Se añadió cloruro de naftalenosulfonyl (306 mg, 1,35 mmol) en una porción a t.a. y la disolución se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (2 x 50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío para proporcionar un sólido cremoso. La purificación mediante cromatografía en columna rápida (2% de MeOH/ DCM) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (354 mg, 70%). Pureza mediante LCMS del 97%, m/z 413 $[M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,32 (3H, t), 3,87 (2H, m), 4,29-4,38 (5H, m), 5,18 (1H, d), 7,65-7,70 (2H, m), 7,83 (1H, d), 7,93-8,02 (3H, m), 8,45 (1H, s), 8,76 (2H, s).

Ácido 2-{3-[(2-naftilsulfonyl)amino]azetidín-1-il}pirimidina-5-carboxílico

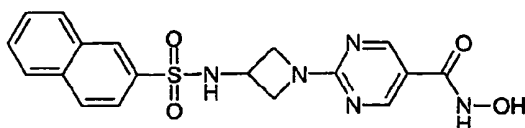
Se añadió NaOH 1 M (10 ml) a una disolución de 2-{3-[(2-naftilsulfonyl)amino]azetidin-1-il}pirimidina-5-carboxilato de etilo (347 mg, 0,84 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (2 ml), y la reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó a pH~2 (HCl 2 M) antes de ajustar el pH a ~7 con NaHCO₃ sat., lo que proporcionó un precipitado blanco. La reacción se enfrió a 0 °C y el precipitado se aisló mediante filtración, lo que proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (303 mg, 94%). Pureza mediante LCMS del 97%, m/z 385 [M+H]⁺.

N-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) 2-{3-[(2-naftilsulfonyl)amino]azetidin-1-il}pirimidina-5-carboxamida



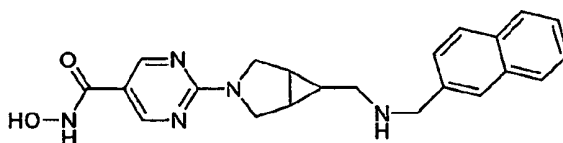
Se añadió EDCI (90 mg, 0,47 mmol) a una disolución de ácido 2-{3-[(2-naftilsulfonyl)amino]azetidin-1-il}pirimidina-5-carboxílico (150 mg, 0,39 mmol) en DCM (10 ml) y THF (10 ml) a t.a. bajo N₂. Se añadió Et₃N (0,14 ml, 1,02 mmol), HOBt (63 mg, 0,47 mmol) y O-(tetrahydro-piran-2-il)-hidroxilamina (55 mg, 0,47 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, lo que proporcionó un aceite incoloro que se disolvió en DCM (20 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (162 mg, 86%). Pureza mediante LCMS del 93%, m/z 484 [M+H]⁺.

N-Hidroxi 2-{3-[(2-naftilsulfonyl)amino]azetidin-1-il}pirimidina-5-carboxamida - Ejemplo de Referencia 70



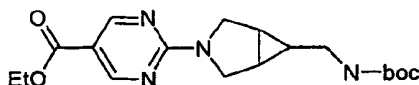
Se añadió TFA (0,60 ml) a una disolución de N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) 2-{3-[(2-naftilsulfonyl)amino] azetidin-1-il}pirimidina-5-carboxamida (156 mg, 0,32 mmol) en DCM (10 ml) y MeOH (10 ml) a t.a., y la disolución se agitó a t.a. durante 24 h. Se añadió más TFA (0,40 ml) y la agitación continuó durante otras 18 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el TFA se eliminó mediante tratamiento azeotrópico con DCM para proporcionar una espuma blanca. La trituración en DCM caliente (15 ml) y MeOH (1 ml) proporcionó un precipitado blanco que tras enfriar a t.a. se aisló mediante filtración, lo que proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (82 mg, 50%). Pureza mediante LCMS del 100%, m/z 400 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 3,64 (2H, m), 4,12 (2H, t), 4,31 (1H, s ancho), 7,71-7,76 (2H, m), 7,84 (1H, d), 8,09 (1H, d), 8,18-8,22 (2H, m), 8,49 (1H, s), 8,57 (3H, s), 9,01 (1H, s), 11,07 (1H, s).

Ejemplo 71: N-Hidroxi 2-{6-[(naftaleno-2-ilmetilamino)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida



El Ejemplo 71 se preparó siguiendo la metodología descrita en el Esquema 15.

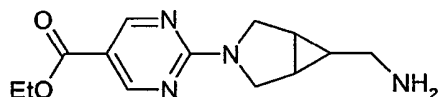
2-(6-[(terc-Butoxicarbonil)amino]metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxilato de etilo



El Intermedio C (2,27 g, 10,7 mmol) se agitó en MeCN/DMF (60 ml, 1:1) con K₂CO₃ (4,44 g, 32,1 mmol) a t.a. bajo N₂ durante 10 min. Después se añadió el Intermedio A (2,48 g, 10,7 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se diluyó después con H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un 0 a un 5% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido

blanco (3,5 g, 90%). Pureza mediante LCMS del 97%, m/z 363 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 0,70 (1H, m), 1,28 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,38 (9H, s), 1,61 (2H, m), 2,93 (2H, m), 3,54 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,82 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,26 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 6,92 (1H, m), 8,76 (2H, s).

2-[6-(Aminometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxilato de etilo

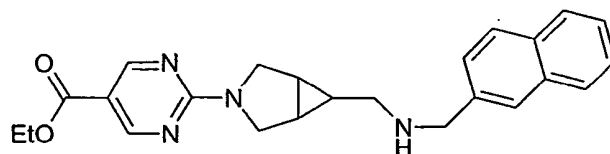


5

Se agitó 2-(6-[(terc-butoxicarbonil)amino]metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxilato de etilo (1,7 g, 4,7 mmol) en DCM (20 ml) a t.a. bajo N_2 . Se añadió HCl 4 M en dioxano (2,35 ml, 9,4 mmol), lo que provocó que precipitase un sólido inmediatamente. La reacción se dejó con agitación durante 30 min, y después el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (100 ml). La capa orgánica se secó después (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido naranja (1,2 g, 97%). Pureza mediante LCMS del 97%, m/z 263 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 0,64 (1H, m), 1,29 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,58 (2H, m), 3,33 (4H, m), 3,55 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,82 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,26 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 8,76 (2H, s).

10

2-(6-[(Naftalen-2-ilmetil)amino]metil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-pirimidina-5-carboxilato de etilo

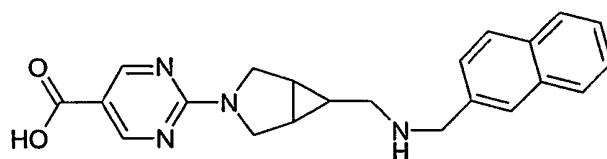


15

Se agitó 2-[6-(aminometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidina-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,76 mmol) con 2-naftaldehído (119 mg, 0,76 mmol) en MeOH (10 ml) a t.a. bajo N_2 durante 16 h. Después se añadió $NaBH_4$ (46 mg, 1,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió NH_4Cl ac. sat. (20 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min. La reacción se diluyó después con H_2O (50 ml) y se extrajo con Et_2O (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Pureza mediante LCMS del 92%, m/z 403 $[M+H]^+$.

20

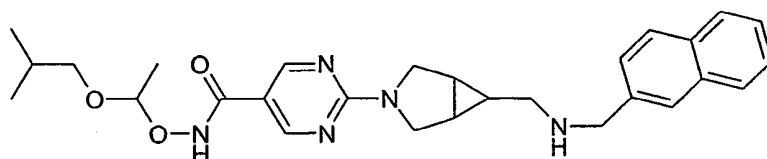
Ácido 2-(6-[(naftalen-2-ilmetil)amino]metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxílico



Se agitó 2-(6-[(naftalen-2-ilmetil)amino]metil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,76 mmol) en THF (6 ml) y $NaOH$ 1 M (6 ml) a t.a. durante 16 h. La reacción se acidificó después hasta pH~3 con HCl 2 M, lo que provocó que precipitase un sólido. Este se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (72 mg, 25% en dos etapas) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Pureza mediante LCMS del 96%, m/z 375 $[M+H]^+$.

25

N-(1-Isobutoxi) 2-(6-[(naftalen-2-ilmetil)amino]metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxamida

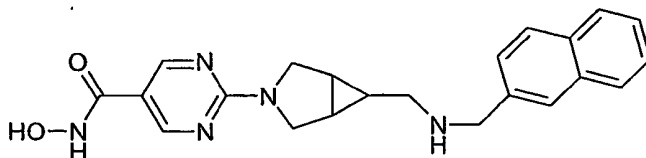


Se agitó ácido 2-(6-[(naftalen-2-ilmetil)-amino]-metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-pirimidin-5-carboxílico (72 mg, 0,19 mmol) con EDCI (44 mg, 0,23 mmol) y HOBt (31 mg, 0,23 mmol) en DMF (10 ml) a t.a. bajo N_2 durante 10 min. Después se añadió el Intermedio D (131 μ l, 0,95 mmol) seguido por trietilamina (132 μ l, 0,95 mmol), y la reacción se dejó

30

con agitación durante 64 h. La reacción se diluyó después con H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un 0 a un 10% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (43 mg, 46%). Pureza mediante LCMS del 97%, m/z 490 [M+H]⁺.

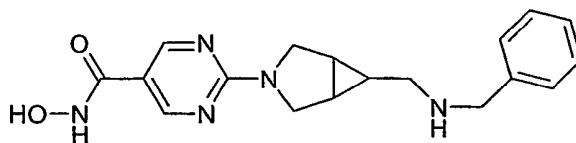
5 **N-Hidroxi 2-{6-[(naftalen-2-ilmetilamino)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida - Ejemplo 71**



10 Se agitó N-(1-isobutoxietoxi) 2-(6-[(naftalen-2-ilmetil)amino]metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida (43 mg, 0,09 mmol) en DCM (2 ml) a t.a. bajo N₂ y se añadió HCl 4 M en dioxano (45 µl, 0,18 mmol). Esto provocó que precipitase un sólido inmediatamente. La reacción se dejó con agitación durante 10 min, y después el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16 mg, 50%). Pureza mediante LCMS del 98%, m/z 390 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,91 (2H, m), 2,50 (1H, m), 2,99 (2H, m), 3,55 (2H, m), 3,88 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,34 (2H, m), 7,58 (2H, m), 7,68 (1H, m), 7,95 (2H, m), 8,03 (2H, m), 8,66 (2H, s), 9,11 (2H, s ancho), 11,07 (1H, s ancho).

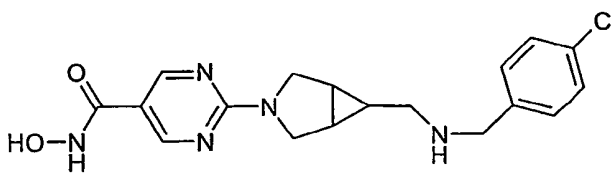
Los Ejemplos 72 a 75 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 71:

15 **Ejemplo 72: N-Hidroxi 2-{6-[(bencilamino)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida**



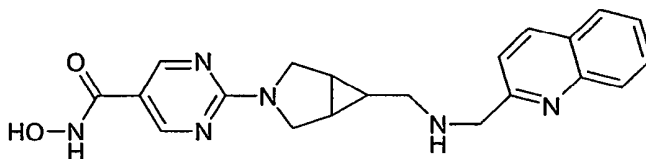
Pureza mediante LCMS de >99%, m/z 340 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 0,79 (1H, m), 1,65 (2H, s ancho), 2,74 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,49 (2H, dm, J = 11,4 Hz), 3,84 (2H, d, J = 11,4 Hz), 3,94 (2H, s), 7,24-7,35 (5H, m), 8,54 (2H, s), sin picos para NH/NHOH debido a MeOD.

20 **Ejemplo 73: N-Hidroxi 2-{6-[(4-clorobencil)amino]metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida**



Pureza mediante LCMS del 99%, m/z 374 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 0,98 (1H, s ancho), 1,88 (2H, d ancho), 3,09 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,62 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,99 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,24 (2H, s), 7,50 (4H, s ancho), 8,66 (2H, m), sin picos para NHOH/NH debido a MeOD.

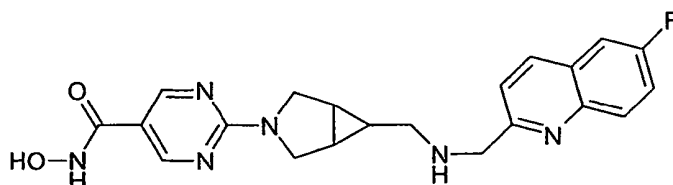
25 **Ejemplo 7 4: N-Hidroxi 2-{6-[(quinolin-2-ilmetil)amino]metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida**



Pureza mediante LCMS del 98%, m/z 391 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 1,09 (1H, s ancho), 1,95 (2H, s ancho), 3,33 (2H, m), 3,64 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,01 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,64 (2H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,66

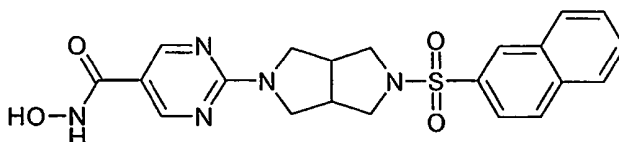
(1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,83 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,67 (2H, s), sin picos para NHOH/NH debido a MeOD.

Ejemplo 7 5: N-Hidrox i 2 -(6-[[6-fluoroquinolin-2-ilmetil]amino]metil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)pirimidina-5-carboxamida



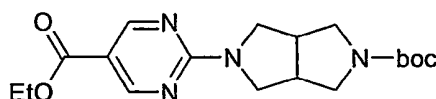
Pureza mediante LCMS del 99%, m/z 409 $[M+H]^+$, 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 1,09 (1H, m), 1,95 (2H, s ancho), 3,25 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,64 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,01 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,64 (2H, s), 7,56 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,65 (2H, m), 8,17 (1H, dd, $J = 3,6, 5,4$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,68 (2H, s), sin picos para NHOH/NH debido a MeOD.

Ejemplo 76: N-Hidrox i 2-[5-(naftalen-2-sulfonil)hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxamida



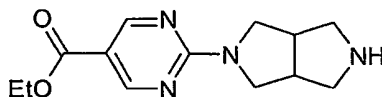
El Ejemplo 76 se preparó siguiendo la metodología descrita en el Esquema 16.

2-[5-(terc-Butoxicarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxilato de etilo



A una disolución de hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxilato de terc-butilo (0,396 g, 1,86 mmol) en MeCN (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,377 g, 2,72 mmol) y después intermedio **A** (0,48 g, 2,08 mmol). La mezcla se agitó durante 90 min, y después se vertió en agua (20 ml). El producto se recogió mediante filtración, después se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,437 g, 58%). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,39 (3H, t), 1,47 (9H, s), 3,02 (2H, m), 3,22-3,41 (2H, m), 3,55-3,65 (4H, m), 3,80-3,97 (2H, m), 4,36 (2H, t), 8,88 (2H, s).

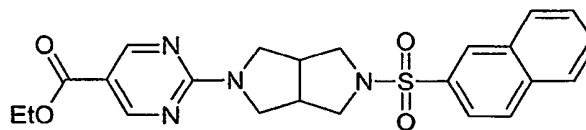
2-Hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirimidina-5-carboxilato de etilo



A 2-[5-(terc-butoxicarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,345 g, 0,9 mmol) se le añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol, se cargó en un cartucho SCX-2, se lavó con metanol (100 ml), y después se eluyó con amoníaco 2 M en metanol para proporcionar el compuesto del título (0,285 g, 100%). Pureza mediante LCMS de >95%, m/z 263 $[M+H]^+$.

Ruta I - preparación de sulfonamida

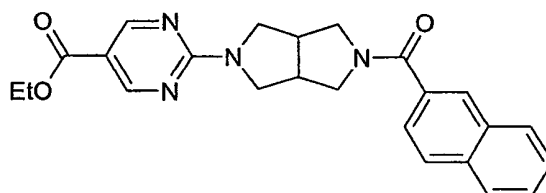
2-[5-(Naftalen-2-sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxilato de etilo



A una suspensión de 2-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilpirimidina-5-carboxilato de etilo (0,271 g, 1,0 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió cloruro de 2-naftaleno sulfonilo (0,269 g, 1,18 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, después se añadió agua (25 ml) y el producto se recogió mediante filtración. El producto se lavó con más agua y después se secó durante la noche a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,231 g, 51 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,92-3,07 (2H, m), 3,29 (2H, dd, J = 3,9, 10,2 Hz), 3,45 (2H, dd, J = 3,9, 12,3 Hz), 3,59 (2H, dd, J = 7,2, 10,2 Hz), 4,35 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,58-7,75 (2H, m), 7,82 (1H, dd, J = 1,8, 8,7 Hz), 7,90-8,05 (2H, m), 8,40 (1H, s), 8,77 (2H, s).

Ruta II - preparación de amida

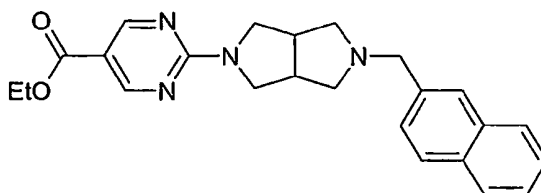
2-[5-(Naftalen-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxilato de etilo



A una suspensión de 2-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilpirimidina-5-carboxilato de etilo (0,156 g, 0,59 mmol) en piridina (2 ml) se le añadió cloruro de 2-naftaleno carbonilo (0,136 g, 0,71 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, después se añadió agua (10 ml) y el producto se recogió mediante filtración. El producto se lavó con más agua y después se secó durante la noche a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,217 g, 71%).

Ruta III - preparación de amina

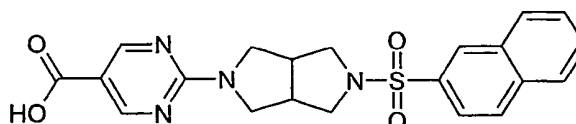
2-[5-(Naftalen-2-ilmetil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxilato de etilo



A una disolución de 2-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilpirimidina-5-carboxilato de etilo (0,187 g, 0,71 mmol) en DCE (2 ml) se le añadió 2-naftaldehído (0,205 g, 1,31 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,274 g, 1,25 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, y después se vertió en DCM (100 ml). se añadió NaHCO₃ sat. (100 ml), y se extrajo con más DCM (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna rápida para proporcionar el compuesto del título (0,266 g, 99%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,59 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,73-2,90 (2H, m), 2,94-3,10 (2H, m), 3,67 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,82 (2H, s), 3,90 (2H, dd, J = 8,1, 12 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,41-7,43 (3H, m), 7,74 (1H, s), 7,76-7,89 (3H, m), 8,88 (2H, s).

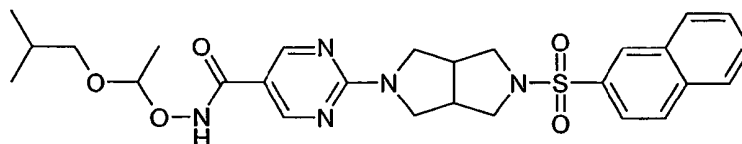
Las siguientes etapas se describen para el ejemplo 76 (una sulfonamida), pero son igualmente aplicables a las amidas y aminas.

Ácido 2-[5-(naftalen-2-sulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxílico



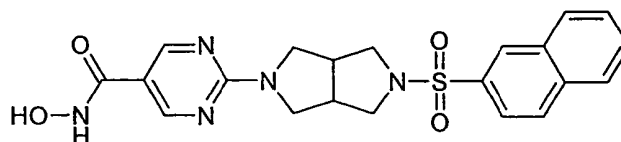
A una suspensión de 2-[5-(naftalen-2-sulfonyl)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,201 g, 0,44 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió una disolución de NaOH 6 M (2 ml, 12 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h, y después se enfrió a t.a. El pH se ajustó a ~5 mediante la adición de HCl 2 M. La disolución se dejó reposar durante la noche, y el producto se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (0,154 g, 82 %). ¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 2,80-2,95 (2H, m), 3,17 (2H, dd, *J* = 3,6, 10,2 Hz), 3,20-3,30 (2H, m), 3,46 (2H, dd *J* = 7,2, 10,5 Hz), 3,61 (2H, dd, *J* = 6,9, 11,7 Hz), 7,60-7,78 (2H, m), 7,82 (1H, dd, *J* = 1,8, 8,7 Hz), 8,06 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,13 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 8,18 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 8,47 (1H, s), 8,59 (2H, s).

N-(1-Isobutoxi) 2-[5-(naftalen-2-sulfonyl)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxamida



A una disolución de ácido 2-[5-(naftalen-2-sulfonyl)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-pirimidina-5-carboxílico (0,266 g, 0,71 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió EDCI (0,204 g, 1,06 mmol), HOBt (0,171 g, 1,1 mmol), intermedio **D** (1 ml, 7 mmol) y DIPEA (2 ml, 11 mmol). La reacción se agitó durante 24 h, y después se cargó directamente en una columna de gel de sílice. El producto se eluyó con un 2% de MeOH/DCM a un 5% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (0,255 g, 66%). Este se llevó a la siguiente etapa sin caracterización adicional.

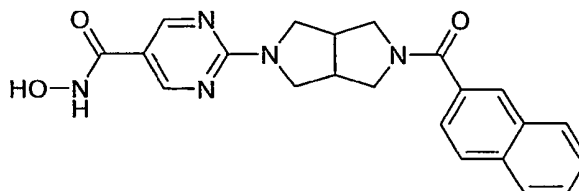
N-Hidroxi 2-[5-(naftalen-2-sulfonyl)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxamida - Ejemplo 76



A N-(1-isobutoxi) 2-[5-(naftalen-2-sulfonyl)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxamida (0,255 g, 0,5 mmol) se le añadió TFA/DCM/MeOH (5 ml, mezcla 1:2:2). La disolución se agitó durante 2 h, y después se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (95 mg, 50%). Pureza mediante LCMS de >98%, *m/z* 440 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 2,90 (2H, s ancho), 3,24 (4H, dd, *J* = 3,3, 10 Hz), 3,45 (2H, dd, *J* = 6,8, 9,8 Hz), 3,61 (2H, dd, *J* = 6,7, 11,4 Hz), 7,62-7,77 (2H, m), 7,83 (1H, dd, *J* = 1,1, 8,5 Hz), 8,06 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 8,13 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,17 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 8,47 (1H, s), 8,55 (2H, s), 11,02 (1H, s).

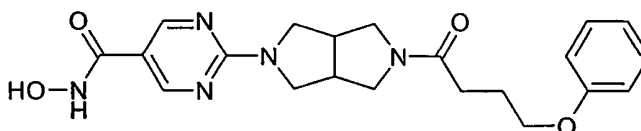
Los Ejemplos 77 a 85 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 76:

Ejemplo 77: N-Hidroxi 2-[5-(naftalen-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxamida



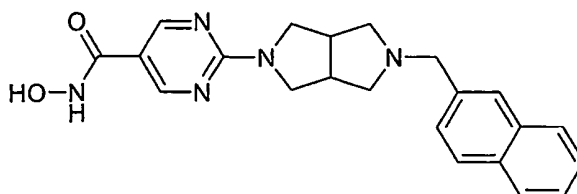
Pureza mediante LCMS del 98%, *m/z* 404 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 2,95-3,15 (2H, m), 3,25-3,63 (4H, m), 3,65-3,95 (4H, m), 7,52-7,68 (3H, m), 7,90-8,05 (3H, m), 8,13 (1H, s), 8,68 (2H, s), 8,99 (1H, s ancho), 11,07 (1H, s ancho).

Ejemplo 78: N-Hidroxi 2-[5-(4-fenoxibutiril)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxamida



Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 412 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 2,05-2,15 (2H, m), 2,46-2,67 (2H, m), 3,0-3,22 (2H, m), 3,38-3,58 (4H, m), 3,70-3,95 (4H, m), 3,97-4,08 (2H, m), 6,88-6,93 (3H, m), 7,22 (2H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 8,68 (2H, s).

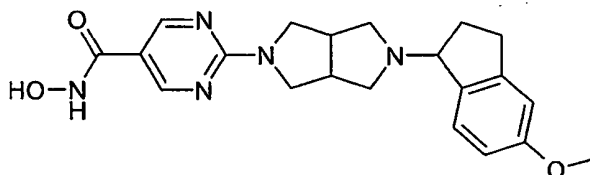
Ejemplo 79: N-Hidroxi 2-(5-naftalen-2-ilmetilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirimidina-5-carboxamida



5

Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 390 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 3,30-3,40 (2H, m), 3,40-3,90 (8H, m), 4,57 (2H, s), 7,61 (2H, s), 7,90-8,13 (3H, m), 8,65-8,75 (2H, m), 9,04 (1H, s ancho), 10,09 (1H, s ancho), 11,12 (1H, s ancho).

Ejemplo 80: N-Hidroxi 2-[5-(5-metoxiindan-1-il)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxamida

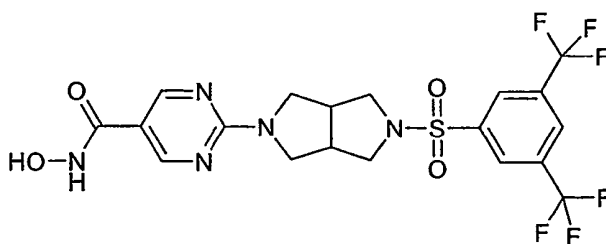


10

Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 396 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 2,34-2,63 (2H, m), 2,88-3,05 (1H, m), 3,0-3,5 (9H, m), 3,53-3,80 (5H, m), 4,52-4,60 (1H, m), 6,87 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,95 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,67 (2H, s).

Ejemplo 81: N-Hidroxi 2-[5-(3,5-bis(trifluorometil)bencenosulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxamida

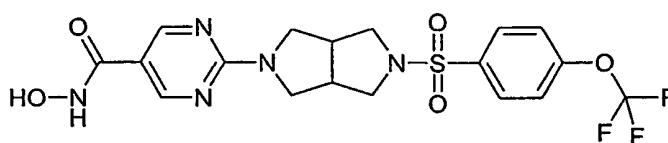
15



Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 526 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,93-3,05 (2H, m), 3,20-3,28 (4H, m), 3,50 (2H, dd, J = 6,4, 9,8 Hz), 3,63 (2H, dd, J = 7,3, 11,9 Hz), 8,34 (2H, s), 8,52 (1H, s), 8,63 (2H, s), 8,99 (1H, s ancho), 11,06 (1H, s ancho).

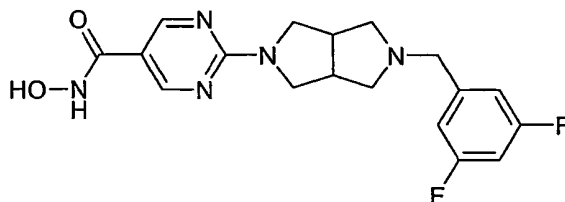
Ejemplo 82: N-Hidroxi 2-[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxamida

20

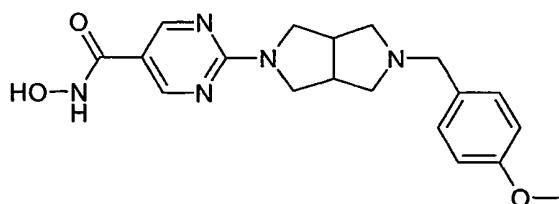


Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 474 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,87-3,00 (2H, m), 3,13 (2H, dd, J = 3,6, 10,1 Hz), 3,21 (2H, dd, J = 3,5, 11,7 Hz), 3,33-3,46 (2H, dd, J = 7,0, 10,3 Hz), 3,65 (2H, dd, J = 6,9, 11,5 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,64 (2H, s), 8,97 (1H, s ancho), 11,05 (1H, s ancho).

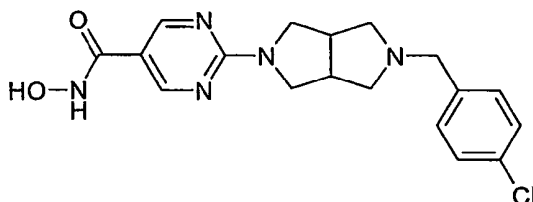
25

Ejemplo 83: N-Hidroxi 2-[5-(3,5-difluorobencil)hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxamida

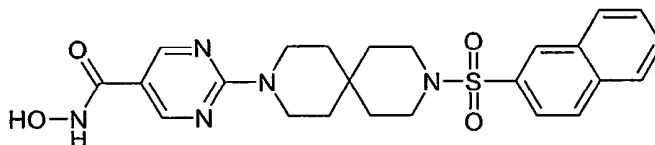
Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 376 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 3,00-3,15 (2H, m), 3,42-3,51 (2H, m), 3,53-3,65 (2H, m), 3,65-3,88 (4H, m), 4,42 (2H, s), 7,22-7,33 (2H, m), 7,39 (1H, t, J = 9,3 Hz), 8,70 (2H, s), 11,21 (1H, s ancho), 11,10 (1H, s ancho).

Ejemplo 84: N-Hidroxi 2-[5-(4-metoxibencil)hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxamida

Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 370 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,9-3,1 (2H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 3,52-3,85 (6H, m), 3,78 (3H, s), 4,28-4,35 (2H, m), 6,97-7,05 (2H, m), 7,39-7,48 (2H, m), 8,67-8,73 (2H, m), 9,88 (1H, s ancho), 11,10 (1H, s ancho).

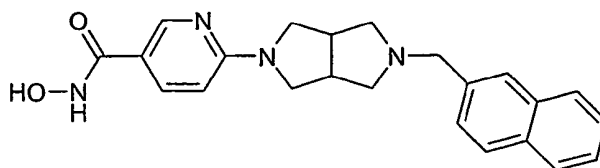
Ejemplo 85: N-Hidroxi 2-[5-(4-clorobencil)hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-5-carboxamida

Pureza mediante LCMS de >98%, m/z 374 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 2,98-3,12 (2H, m), 3,28-3,50 (2H, m), 3,52-3,71 (4H, m), 3,72-3,86 (2H, m), 4,36-4,45 (2H, m), 7,50-7,58 (4H, m), 8,66-8,75 (2H, m), 10,08 (1H, s ancho), 11,11 (1H, s ancho).

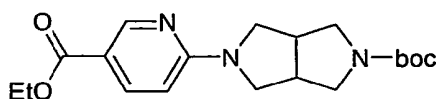
Ejemplo 86: N-Hidroxi 2-[9-(naftalen-2-sulfonyl)-3,9-diazaspiro[5,5]undec-3-il]pirimidina-5-carboxamida

El Ejemplo 86 se preparó siguiendo la metodología descrita en el Esquema 17.

El compuesto del título se preparó a partir de 3,9-diaza-spiro[5,5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo mediante el uso de la misma metodología descrita para el ejemplo 76. Pureza mediante LCMS del 90%, m/z 482 [M+H]⁺, ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1,30 (4H, m), 1,58 (4H, m), 3,03 (4H, m), 3,70 (4H, m), 7,69 (1H, dd, J = 1,3, 6,9 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 1,9, 8,1 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 8,10 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,22 (2H, d, J = 5,2 Hz), 8,45 (2H, s ancho), 8,60 (2H, s).

Ejemplo 87: N-Hidroxi 6-(5-naftalen-2-ilmetil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-piridina-5-carboxamida

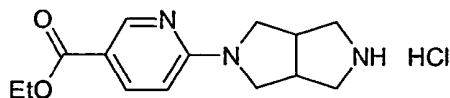
El Ejemplo 87 se preparó siguiendo la metodología descrita en el Esquema 18.

2-[5-(terc-Butoxicarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]piridina-5-carboxilato de etilo

5

10

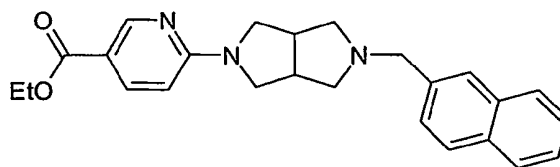
A una disolución de hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxilato de terc-butilo (1,11 g, 5,23 mmol) en dioxano se le añadió 6-cloronicotinato de etilo (1,28 g, 6,9 mmol) y DIPEA (2 ml, 11,6 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 3 días. La mezcla se vertió después en EtOAc (100 ml) y se lavó con cloruro de amonio saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fracción orgánica se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna rápida (5% de MeOH-DCM) para proporcionar el compuesto del título (1,429 g, 75%). m/z 362,25 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,32 (1H, dd, J = 0,6, 2,1 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 6,32 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,34 (2H, q, J = 6,9 Hz), 3,24-3,85 (8H, m), 3,03 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Hidrocloreto de 2-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilpiridina-5-carboxilato de etilo

15

20

A 2-[5-(terc-butoxicarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]piridina-5-carboxilato de etilo (1,429 g, 3,92 mmol) se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml, 40 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, y después se añadió Et₂O (50 ml). El producto se recogió mediante filtración y se lavó con más Et₂O (50 ml) para proporcionar el compuesto del título (1,19 g, cuant.). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9,95 (1H, s ancho), 9,84 (1H, s ancho), 8,44 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 2,1, 9,3 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,31 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,0-4,05 (10H, m), 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz).

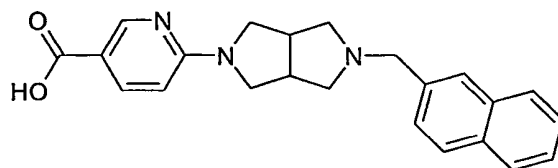
6-(5-Naftalen-2-ilmetil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)piridina-5-carboxamida de etilo

25

30

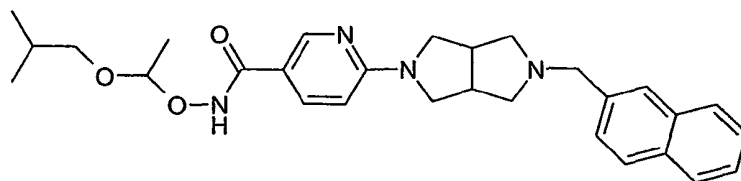
A una suspensión de hidrocloreto de 2-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilpiridina-5-carboxilato de etilo (0,54 g, 1,81 mmol) en DCE (5 ml) se le añadió 2-naftaldehído (0,57 g, 3,64 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,78 g, 3,68 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, y después se vertió en bicarbonato sódico saturado (100 ml). El producto se extrajo con DCM (2 x 100 ml), y los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna rápida (4% de MeOH-DCM) para proporcionar el compuesto del título (0,255 g, 35%). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8,63 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,75-7,89 (3H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 6,53 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,25 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,65-3,74 (4H, m), 3,35-3,41 (2H, m), 2,94 (2H, m), 2,57-2,64 (2H, m), 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ácido 6-(5-naftalen-2-ilmetil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)piridina-5-carboxílico



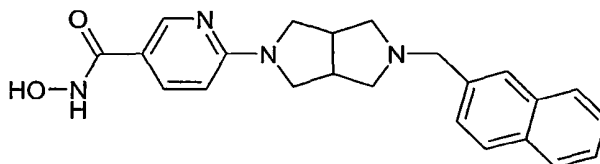
A una suspensión de 6-(5-naftalen-2-ilmetil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)piridina-5-carboxamida de etilo (0,255 g, 0,63 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió NaOH 6 M (2 ml, 12 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 90 min y después se enfrió a t.a. Después se añadió HCl concentrado hasta que se formó un precipitado, y el sólido se recogió mediante filtración (240 mg, cuant.). El compuesto se llevó a la siguiente etapa sin su caracterización.

N-(1-Isobutoxi) 6-(5-naftalen-2-ilmetil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)piridina-5-carboxamida



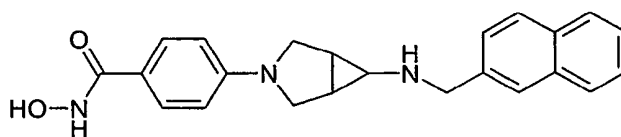
A una disolución de ácido 6-(5-naftalen-2-ilmetil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)piridina-5-carboxílico (0,24 g, 0,6 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HOBt (0,26 g, 1,7 mmol), EDCI (0,303 g, 1,6 mmol), DIPEA (1 ml, 5,8 mmol), e intermedio **D** (1 ml, 7,4 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y después se vertió en Et₂O (250 ml). Esto se lavó con agua (50 ml), bicarbonato sódico saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). El extracto se secó después (MgSO₄), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna rápida (4% de MeOH-DCM) para proporcionar el compuesto del título (0,199 g, 58%). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 11,17 (1H, s ancho), 8,50 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,81-7,90 (4H, m), 7,77 (1H, s), 7,42-7,50 (3H, m), 6,52 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,95 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,61-3,74 (6H, m), 2,88-2,99 (2H, m), 2,60-2,69 (2H, m), 1,72-1,84 (1H, m), 1,31 (3H, d, J = 5,1 Hz), 0,86 (6H, d, J = 6,6 Hz).

N-Hidroxi 6-(5-naftalen-2-ilmetil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)piridina-5-carboxamida - Ejemplo 87



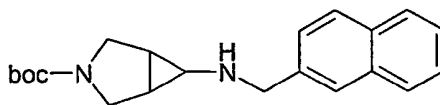
A N-(1-isobutoxi) 6-(5-naftalen-2-ilmetil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)piridina-5-carboxamida (0,199 g, 0,4 mmol) se le añadió TFA:DCM:MeOH (8 ml, 1:2:2). La disolución se agitó durante 6 h y después se concentró a vacío. El residuo se suspendió en MeOH y se vertió en EtOH (250 ml). La mezcla se lavó con bicarbonato sódico saturado/NaOH 1 M 1:1 (100 ml), y agua (50 ml). La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 5%). m/z 389,25 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 2,64 (2H, d, J = 5,3 Hz), 2,90-3,07 (4H, m), 3,37-3,58 (4H, m), 3,89 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,33-7,44 (3H, m), 7,70-7,80 (5H, m), 8,37 (1H, d, J = 2,2 Hz).

Ejemplo 88: N-Hidroxi 4-{6-[(naftalen-2-ilmetil)-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}-benzamida



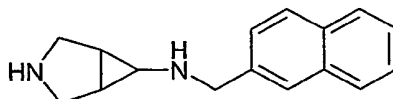
El Ejemplo 88 se preparó siguiendo la metodología descrita en el Esquema 19.

6-(Naftalen-2-ilmetilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo



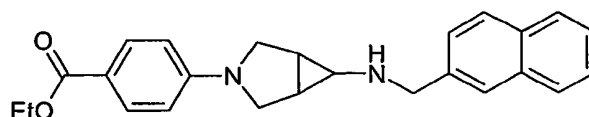
El compuesto del título se preparó como se describió en el ejemplo **20**.

6-(Naftalen-2-metilamino)-3-azabicio[3.1.0]hexano



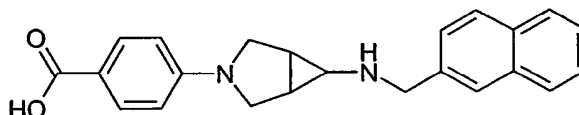
- 5 Se agitó 6-(naftalen-2-metilamino)-3-azabicio[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 2,37 mmol) en HCl 4 M en dioxano (10 ml) a t.a. durante 1 h y después a 40 °C durante otras 1,5 h. El disolvente se eliminó después a vacío y el residuo se secó y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Pureza mediante LCMS del 90%, m/z 239 [M+H]⁺.

4-{6-[(Naftalen-2-ilmetil)-amino]-3-aza-bicio[3.1.0]hex-3-il}-benzoato de etilo



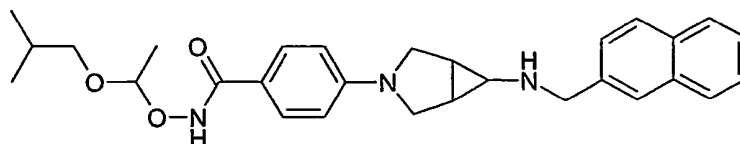
- 10 Se agitó 6-(naftalen-2-metilamino)-3-azabicio[3.1.0]hexano (2,37 mmol) en DMSO (30 ml) a t.a. bajo N₂. Después se añadió K₂CO₃ (3,27 g, 23,70 mmol) y 4-fluorobenzoato de etilo, y la reacción se agitó a 100 °C durante 3 días. La reacción se dejó enfriar a t.a. y se vertió en H₂O (100 ml). Esto se extrajo con DCM (2 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el producto del título en forma de un aceite naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Pureza mediante LCMS del 70%, m/z 387 [M+H]⁺.

Trimetilsilanoato de ácido 4-{6-[(naftalen-2-ilmetil)-amino]-3-aza-bicio[3.1.0]hex-3-il}-benzoico



- 20 Se agitó 4-{6-[(naftalen-2-ilmetil)-amino]-3-aza-bicio[3.1.0]hex-3-il}-benzoato de etilo (500 mg, 1,29 mmol) en THF (30 ml) con trimetilsilanolato potásico (332 mg, 2,58 mmol) a t.a. bajo N₂ durante 6 h. Se añadió más trimetilsilanolato potásico (332 mg, 2,58 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 4 días. La reacción se dejó enfriar a t.a. y se formó un precipitado. Este se aisló mediante filtración, se secó y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Pureza mediante LCMS del 60%, m/z 359 [M+H]⁺.

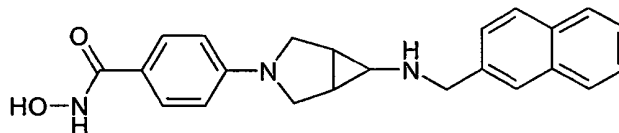
N-(1-Isobutoxi) 4-{6-[(naftalen-2-ilmetil)-amino]-3-aza-bicio[3.1.0]hex-3-il}-benzamida



- 25 Se agitó trimetilsilanoato de ácido 4-{6-[(naftalen-2-ilmetil)-amino]-3-aza-bicio[3.1.0]hex-3-il}-benzoico (1,29 mmol) en DMF (30 ml) a t.a. bajo N₂. Se añadió EDCI (297 mg, 1,55 mmol), HOBt (209 mg, 1,55 mmol), intermediario **D** (89 µl, 6,45 mmol) y NEt₃ (899 µl, 6,45 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con agua (100 ml). Después se extrajo con DCM (2 x 100 ml), la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (10% de MeOH en

DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite naranja (117 mg, 19%). Pureza mediante LCMS del 70%, m/z 474 [M+H]⁺.

N-Hidroxi 4-{6-[(naftalen-2-ilmetil)-amino]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}benzamida - Ejemplo 88



- 5 Se agitó N-(1-isobutoxietoxi) 4-{6-[(naftalen-2-ilmetil)-amino]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il}-benzamida (117 mg, 0,25 mmol) en DCM (10 ml) a t.a. y se añadió HCl 4 M en dioxano (0,5 ml). La reacción se dejó con agitación durante 30 min y después se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de Gilson para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido rosa (13 mg, 14%). Pureza mediante LCMS del 98%, m/z 374 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 2,25 (2H, s ancho), 2,71 (1H, s), 3,32 (2H, m), 3,71 (2H, d, J = 9,3 Hz), 4,54 (2H, s), 6,61 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,62 (5H, m), 7,95 (4H, m), sin picos para NH/NHOH debido al CD₃OD.

Medida de actividades biológicas

Actividad de histona desacetilasa

- 15 Se midió la capacidad de los compuestos de inhibir las actividades de histona desacetilasa mediante el uso del ensayo de actividad fluorescente de HDAC disponible comercialmente de Biomol. Brevemente, el sustrato *Fluor de Lys*TM, una lisina con una acetilación en la posición epsilon-amino, se incubó con la fuente de actividad de histona desacetilasa (extracto nuclear de HeLa) en presencia o ausencia de inhibidor. La desacetilación del sustrato sensibiliza al sustrato al revelador de *Fluor de Lys*TM, que genera un fluoróforo. Así, la incubación del sustrato con una fuente de actividad de HDAC da como resultado un incremento de la señal que disminuye en presencia de un inhibidor de HDAC.

- 20 Los datos se expresan como un porcentaje del control, medido en ausencia de inhibidor, con una señal de fondo que se resta de todas las muestras, como sigue:

$$\% \text{ de actividad} = [(S^i - B) / (S^o - B)] \times 100$$

en donde Sⁱ es la señal en presencia de sustrato, enzima e inhibidor, S^o es la señal en presencia de sustrato, enzima y el vehículo en el que el inhibidor está disuelto, y B es la señal de fondo medida en ausencia de enzima.

- 25 Los valores de CI50 se determinaron mediante un análisis de regresión no lineal, después de ajustar los resultados de ocho puntos a la ecuación para una respuesta a dosis sigmoidea con una pendiente variable (% de actividad frente al logaritmo de la concentración del compuesto), mediante el uso del programa informático Graphpad Prism.

- 30 Se usó la actividad de histona desacetilasa del extracto nuclear bruto procedente de células HeLa para el cribado. La preparación, adquirida de 4C (Seneffe, Bélgica), se preparó a partir de células HeLa recogidas cuando estaban en la fase de crecimiento exponencial. El extracto nuclear se prepara según Dignam JD1983 Nucl. Acid. Res. 11, 1475-1489, se congela súbitamente en nitrógeno líquido y se almacena a -80 °C. La composición del tampón final fue Hepes 20 mM, KCl 100 mM, EDTA 0,2 mM, DTT 0,5 mM, PMSF 0,2 mM y 20 % (v/v) de glicerol.

Los resultados de CI50 se asignaron a uno de 3 intervalos como sigue:

- 35 Intervalo **A**: CI50 < 100 nM,
Intervalo **B**: CI50 de 101 nM a 1000 nM;
e Intervalo **C**: CI50 > 1000 nM.

Ensayo de inhibición con células U937 y HUT

- 40 Se recogieron líneas celulares cancerosas (U937 y HUT) cultivadas en la fase logarítmica y se sembraron a 1000 - 2000 células/pocillo (volumen final de 100 µl) en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos. Después de 24 h de cultivo, las células se trataron con el compuesto. Las placas se re-incubaron después durante otras 72 - 96 h antes de llevar a cabo un ensayo de viabilidad celular WST-1 según las instrucciones del proveedor (Roche Applied Science).

Los datos se expresaron como un porcentaje de inhibición del control, medido en ausencia de inhibidor, como sigue:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - [(S^i/S^o) \times 100]$$

- 45 en donde Sⁱ es la señal en presencia de inhibidor y S^o es la señal en presencia de DMSO.

Se generaron curvas de respuesta a dosis a partir de 8 concentraciones (concentración final máxima 10 µM, con diluciones a un tercio), mediante el uso de 6 replicados.

Los valores de CI50 se determinaron mediante un análisis de regresión no lineal, después de ajustar los resultados a la ecuación para una respuesta a dosis sigmoidea con una pendiente variable (% de actividad frente al logaritmo de la concentración del compuesto), mediante el uso del programa informático Graphpad Prism.

Los resultados de CI50 se asignaron a uno de 3 intervalos como sigue:

Intervalo **A**: CI50 < 330 nM,
Intervalo **B**: CI50 de 331 nM a 3300 nM;
e Intervalo **C**: CI50 > 3300 nM.

Ensayo de inhibición con células HeLa

Se recogieron células HeLa cultivadas en la fase logarítmica y se sembraron a 1000 células/pocillo (volumen final de 200 µl) en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos. Después de 24 h de cultivo celular, las células se trataron con los compuestos (concentración final de 20 µM). Las placas se re-incubaron después durante otras 72 h antes de llevar a cabo un ensayo de viabilidad celular con sulforrodamina B (SRB) según Skehan 1990 J Natl Canc Inst 82, 1107-1112.

Los datos se expresaron como un porcentaje de inhibición del control, medido en ausencia de inhibidor, como sigue:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - [(S^i/S^o) \times 100]$$

en donde S^i es la señal en presencia de inhibidor y S^o es la señal en presencia de DMSO.

Los valores de CI50 se determinaron mediante un análisis de regresión no lineal, después de ajustar los resultados de ocho puntos a la ecuación para una respuesta a dosis sigmoidea con una pendiente variable (% de actividad frente al logaritmo de la concentración del compuesto), mediante el uso del programa informático Graphpad Prism.

Los resultados de CI50 se asignaron a uno de 3 intervalos como sigue:

Intervalo **A**: CI50 < 330 nM,
Intervalo **B**: CI50 de 331 nM a 3300 nM;
e Intervalo **C**: CI50 > 3300 nM.

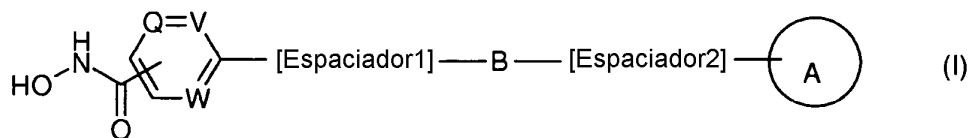
Tabla de Resultados

Ejemplo N°	Actividad de HDAC	Actividad en HeLa	Actividad en U937	Actividad en HUT
1 A		A	A	A
2 A		C	C	C
3 A		B	A	A
4 A		B	A	A
5 A		B	B	A
6 A		C	C	C
7 A		B	B	B
8 A		B	B	A
9 A		B	B	B
10 A		B	B	B
11 A		B	C	B
12 A		B	B	B
13 A		B	B	B
14 A		B	B	B
15 A		B	B	B
16 A		B	B	A
17 A		B	B	A
18 A		C	C	B
19 A		A	A	A
20 A		B	A	A
21 A		B	A	A
22 A		A	A	A
23 A		B	B	A
24 A		B	A	A
25 A		A	A	A
26 A		A	A	A
27 A		A	A	A

Ejemplo N°	Actividad de HDAC	Actividad en HeLa	Actividad en U937	Actividad en HUT
28 A		A	A	A
29 A		A	A	A
30 A		A	A	A
31 A		B	A	A
32 A		A	A	A
33 A		A	A	A
34 A		B	A	A
35 A		A	A	A
36 A		n/d	A	A
37 A		A	A	A
38 A		B	B	A
39 A		B	A	A
40 A		B	B	A
41 A		B	A	A
42 A		B	B	A
43 A		A	A	A
44 A		A	A	A
45 A		B	B	A
46 A		A	A	A
47 A		B	B	B
48 A		B	B	B
49 A		B	B	B
50 A		n/d	A	A
51 A		A	A	A
52 A		B	B	A
53 A		A	A	A
54 A		B	B	B
55 A		C	B	B
56 A		A	B	A
57 C		C	C	C
58 B		B	B	B
59 A		A	A	A
60 A		A	A	A
61 A		B	B	A
62 B		C	C	B
63 B		C	C	B
64 A		B	B	A
65 A		B	B	B
66 A		B	B	B
67 A		B	B	A
68 A		A	A	A
69 A		C	C	B
70 A		C	C	B
71 A		B	B	A
72 A		B	B	A
73 A		B	B	A
74 A		B	B	A
75 B		B	B	B
76 A		B	B	A
77 A		A	B	A
78 A		C	B	B
79 A		A	A	A
80 A		A	B	A
81 A		C	B	B
82 A		B	B	B
83 A		B	A	A
84 A		B	B	A
85 A		B	A	A
86 B		C	B	B
87 A		B	B	B
88 B		B	B	B
* Ejemplo de Referencia				

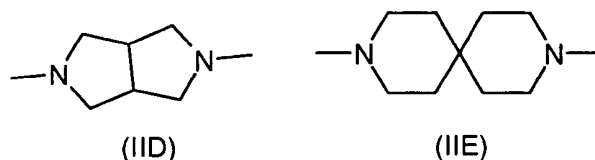
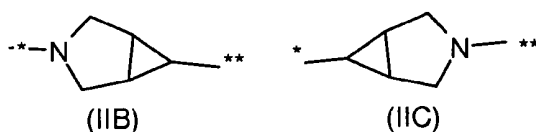
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal, N-óxido, hidrato o solvato del mismo:



en la que

- 5 **Q, V y W** representan independientemente -N= o -C=;
B es un radical divalente seleccionado de (IIB), (IIC), (IID), y (IIE).



- 10 en los que el enlace marcado con * está unido al anillo que contiene Q, V y W por medio de -[Espaciador1]- y el enlace marcado con ** está unido a A por medio de -[Espaciador2]-;

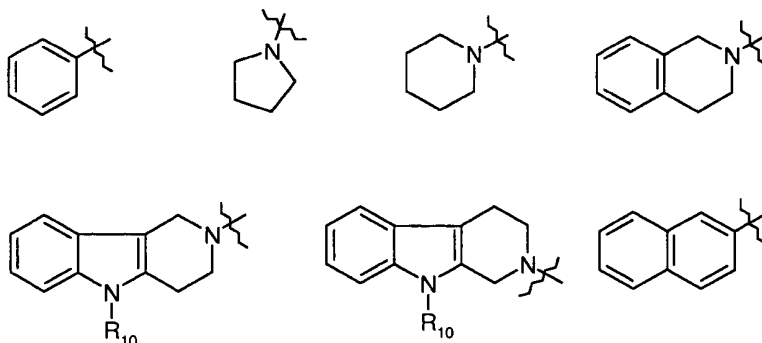
A es un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico mono-, bi- o tri-cíclico opcionalmente sustituido; y

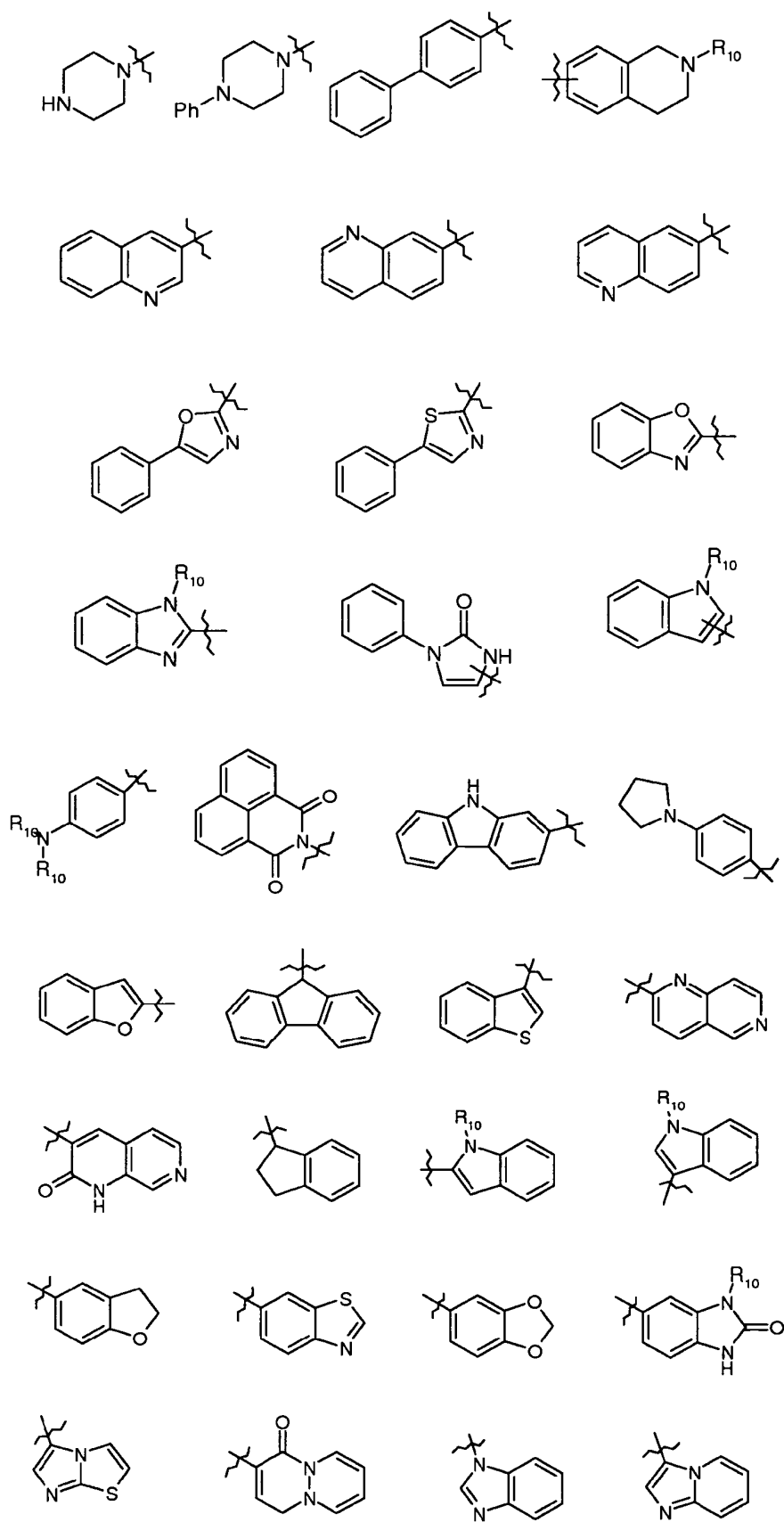
-[Espaciador1]- y -[Espaciador2]- se seleccionan independientemente de:

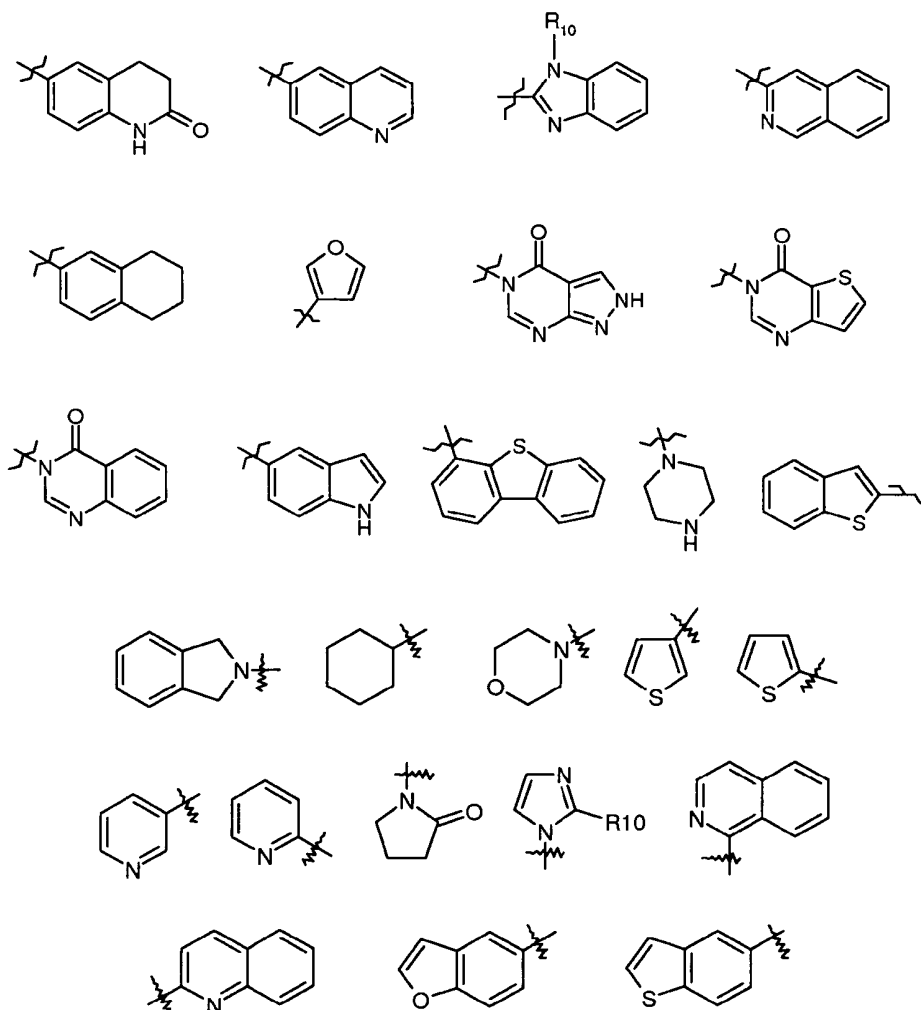
- (i) un enlace;
- 15 (ii) -O-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)₂-, -NR¹-, -C(=O)NR¹-, -S(=O)₂NR¹-, -NR¹C(=O)-, -NR¹S(=O)₂-, -NR¹(CH₂)_m-, -NR¹C(=O)(CH₂)_m-, -NR¹S(=O)₂(CH₂)_m-, -NR²C(=O)NR¹-, o -NR¹C(=O)(CH₂)_mAr-, o -NR¹S(=O)₂(CH₂)_mAr- en los que R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o un sustituyente de nitrógeno, m es 1, 2, 3, 4, o 5, y Ar es un radical fenilo divalente o un radical heteroarilo mono- o bi-cíclico divalente que tiene 5 a 13 miembros en el anillo; y
- 20 (iii) un radical alquilenos C₁-C₆, alquilenos C₂-C₆ o alquilenos C₂-C₆, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, que puede contener o terminar opcionalmente en un enlace éter (-O-), tioéter (-S-) o amino (-NR^A-) en el que R^A es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, o un sustituyente de nitrógeno;

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que Q es -C= y V y W son cada uno -N=.

3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que A es uno de los siguientes sistemas de anillos, opcionalmente sustituido:

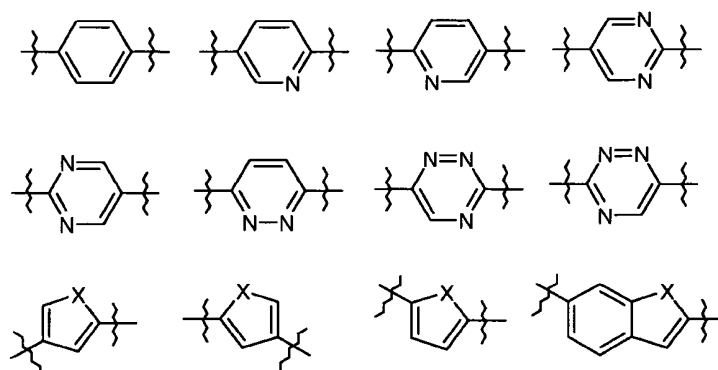


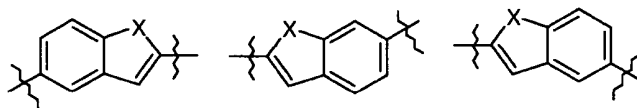




en los que R_{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , el enlace cruzado por la línea ondulada conecta con el radical -[Espaciador2]-.

- 10 **4.** Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el anillo A se selecciona de fenilo, naf-tilo, quinolin-2-ilo, y 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo opcionalmente sustituidos.
- 5.** Un compuesto según la reivindicación 4, en el que los sustituyentes opcionales en el anillo A se seleccionan de fluoro y cloro.
- 6.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que -Ar- está presente en uno de -[Espaciador1]- y -[Espaciador2]-, y es un radical divalente seleccionado de los siguientes:





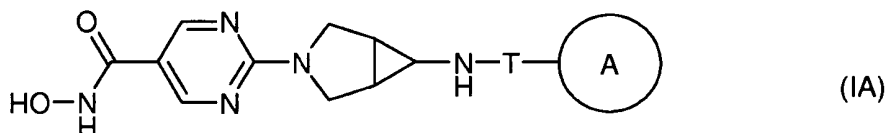
en los que X es O, S o NH.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que -Ar- está presente en uno de -[Espaciador1]- y -[Espaciador2]- y es un radical fenileno divalente.

5 8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que -[Espaciador1]- es un enlace cuando B es un radical divalente (IIB), (IID) o (IIE), o -NH- cuando B es un radical divalente (IIC).

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que -[Espaciador2]- es -NHS(=O)₂-, -NHC(=O)-, -NHC(=O)(CH₂)_m-, -NHS(=O)₂(CH₂)_m-, o -NH(CH₂)_m-, en los que m es 1, 2, 3, 4 ó 5, y en los que el hidrógeno en el átomo de nitrógeno está sustituido opcionalmente por un sustituyente de nitrógeno.

10 10. Un compuesto según la reivindicación 1 que es de fórmula (IA):



en la que T es -S(=O)₂-, -C(=O)- o -CH₂-, y A es como se definió en la reivindicación 1

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que A es como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5.

15 12. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente:

N-Hidroxi 2-(5-naftalen-2-ilmetil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)pirimidina-5-carboxamida,
 Trifluoroacetato de N-hidroxi 2-{6-[(2-naftilsulfonil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxa-
 mida,
 N-Hidroxi 2-{6-[(naftalen-2-ilmetil)-amino]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida,
 N-Hidroxi 2-{6-[(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida,
 N-Hidroxi 2-{6-[(4-cloro-bencilamino)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida,
 N-Hidroxi 2-{6-[(naftalen-2-sulfonil)-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-car-
 boxamida,
 N-Hidroxi 2-{6-[(quinolin-2-ilmetil)-amino]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida,
 N-Hidroxi 2-[5-(4-cloro-bencil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]pirimidina-5-carboxamida y
 N-Hidroxi 2-[5-(naftalen-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-pirimidina-5-carboxamida,

y sus N-óxidos, sales, hidratos y solvatos.

13. N-Hidroxi 2-{6-[(6-fluoro-quinolin-2-ilmetil)-amino]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il}pirimidina-5-carboxamida y sus N-óxidos, sales, hidratos y solvatos.

30 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. El uso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la preparación de una composición para la inhibición de la actividad de una enzima HDAC.

16. El uso según la reivindicación 15 para la inhibición de la actividad de HDAC1, *ex vivo* o *in vivo*.

35 17. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular, enfermedad por poliglutamina, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria, rechazo de trasplante de órganos, diabetes, trastornos hematológicos e infecciones.

40 18. Un compuesto para el uso según la reivindicación 17 en el que el tratamiento es para la proliferación de células cancerosas, enfermedad de Huntingdon, o enfermedad de Alzheimer.

19. Un compuesto para el uso según la reivindicación 17, en el que el tratamiento es para la artritis reumatoide.