

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 133**

51 Int. Cl.:
C07D 241/04 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08787488 .9**
96 Fecha de presentación: **26.08.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2197854**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2010**

54 Título: **UNA NUEVA CLASE DE INHIBIDORES DE HISTONA DESACETILASA.**

30 Prioridad:
28.08.2007 EP 07115103

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.12.2011

73 Titular/es:
DAC S.R.L.
VIA GIOVANNINO DE GRASSI 11
20123 MILANO (MI), IT

72 Inventor/es:
THALER, Florian;
VARASI, Mario;
MERCURIO, Ciro;
MINUCCI, Saverio;
COLOMBO, Andrea y
GAGLIARDI, Stefania

74 Agente: **Ruo, Alessandro**

ES 2 371 133 T3

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

DESCRIPCIÓN

Una nueva clase de inhibidores de histona desacetilasa

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a inhibidores de histona desacetilasas (HDAC), a un proceso para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso como agentes terapéuticos, en particular para el tratamiento del cáncer.

10

Antecedentes de la invención

[0002] La acetilación reversible de los grupos ϵ -amino de varios restos de lisina presentes en las colas *N*-terminales de las histonas participa en importantes modificaciones conformaciones en los nucleosomas. Estas modificaciones influyen en el acceso del factor de transcripción al ADN y regulan la expresión génica (Davie, J. R. Curr. Opin. Genet. Dev. 1998, 8, 173-178). En el proceso de acetilación y desacetilación de histonas están implicadas dos clases de enzimas: histona acetiltransferasas (HAT), que catalizan la acetilación de histonas actuando como coactivadores de la transcripción, e histona desacetilasas (HDAC).

15

20

[0003] Después de su reclutamiento en las regiones promotoras inducido por represores y co-represores de la transcripción tales como Sin3, SMRT y N-CoR, las histona desacetilasas inducen la formación de histonas hipoacetiladas y finalmente conducen al silenciamiento transcripcional (Wu, J. et al. Trends Biochem. Sci. 2000, 25, 619-623). El reclutamiento aberrante de histona desacetilasas por proteínas de oncogenes, o la alteración del equilibrio entre las actividades de histona acetiltransferasas e histona desacetilasas, están implicados en una serie de patologías, que incluyen:

25

1. Principalmente, cáncer (Lin, R. J. et al. Oncogene 2001, 20, 7204-7215; Kastner, P. et al. Oncogene 2001, 20, 7186-7203; Pandolfi, P. et al. Oncogene 2001, 20, 3116-3127; Grignani, F. et al. Nature 1998, 391, 815-818; Lutterbach, B. et al. Mol. Cell. Biol. 1998, 18, 7176-7184).

30

2. Enfermedades no tumorales:

- trastornos del SNC y SNP:

[0004]

35

- Enfermedad de Huntington (Ferrante, R. J. et al. J. Neurosci. 2003, 23, 9418-9427; Hockey, E. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100, 2041-2046); trastornos bipolares (Williams, R. S. B. et al. Nature 2002, 417, 292-295); trastornos cognitivos (Levenson, J. M. US20060018921); trastornos psiquiátricos (Costa, E. et al. Crit. Rev. Neurobiol. 2003, 15, 121-142); síndrome X frágil (Chandler, S. P. et al. BMC Mol. Biol. 2003, 4, 3; Chiurazzi, P. et al. Hum. Mol. Genet. 1999, 8, 2317-2323); enfermedades producidas por expansión de tripletes (Bodai, L. et al. Curr. Med. Chem. 2003, 10, 2577-2587; Hughes, R. E. Curr. Biol. 2002, 12, R141-143); trastornos neurodegenerativos (Jeong, M. R. et al. FEBS Lett. 2003, 542, 74-78); isquemia (Ming, R. et al. J. Neurochem. 2004, 89, 1358-1367); estrés oxidativo (Ryu, H. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100, 4281-4286); respuestas inflamatorias del sistema nervioso (Suuronen, T. J. Neurochem. 2003, 87, 407-416); epilepsia (Eyal, S. et al. Epilepsia 2004, 45, 737-744; Huang, Y. et al. J. Neurosci. 2002, 22, 8422-8428); enfermedades producidas por agregados de proteínas (Corcoran, L. J. et al. Curr. Biol. 2004, 14, 488-492).

40

45

- Infecciones: VIH (Adam, E. et al. Mol. Cell. Biol. 2003, 23, 6200-6209; Van Lint, C. et al. Embo J. 1996, 15, 1112-1120; Demonte, D. et al. Biochem. Pharmacol. 2004, 68, 1231-1238; Ylisastigui, L. et al. Aids 2004, 18, 1101-1108); malaria, leishmaniasis, infecciones por protozoos, hongos, agentes fitotóxicos, virus y parásitos.

50

- Enfermedades inmunes: enfermedades autoinmunes (Skov, S. et al. Blood 2003, 101, 1430-1438); reacciones inmunes crónicas contra el hospedador (Reddy, P. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004, 101, 3921-3926).

55

- Enfermedades cardiovasculares: hipertrofia y descompensación cardiaca (Kook, H. et al. J. Clin. Invest. 2003, 112, 863-871; McKinsey, T. A. et al. Novartis Found. Symp. 2004, 259, 132-141, discussion 141-145, 163-169; Hamamori, Y. et al. J. Clin. Invest. 2003, 112, 824-826).

60

- Trastornos musculares: enfermedad fibrótica de la piel (Rombouts, K. et al. Exp. Cell. Res. 2002, 278, 184-197); fibrosis (Niki, T. et al. Hepatology 1999, 29, 858-867); atrofia muscular espinal y bulbar (Minamiyama, M. et al. Hum. Mol. Genet. 2004, 13, 1183-1192).

65

- Otras patologías: artritis (Chung, Y. L. et al. Mol. Ther. 2003, 8, 707-717); hiperlipidemia (Crestani, M. et al. WO05/105066); enfermedades renales (Mishra, N. et al. J. Clin. Invest. 2003, 111, 539-552); psoriasis (McLaughlin, F. et al. Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy 2004, 3, 213-219); enfermedades intestinales y colíticas (Saemann, M.D. et al. Wien. Klin. Wochenschr. 2002, 114, 289-300); beta talasemia (Rodgers, G. P. et al. Expert Opin. Investig. Drugs 2001, 10, 925-934); enfermedades respiratorias (Barnes, P. J. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003, 167, 813-818), síndrome de Rubinstein-Taybi (Alarcon, J. M. et al. Neuron 2004, 42, 947-959).

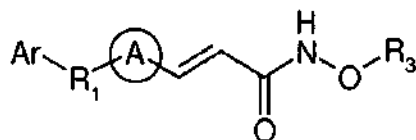
65

[0005] En los últimos años ha habido un esfuerzo considerable para desarrollar inhibidores de histona desacetilasas y se ha descubierto que varias clases de compuestos tienen actividades potentes y específicas en

estudios preclínicos. Estas clases incluyen productos naturales (por ejemplo tricostatina A (TSA), trapoxina (TPX), depsipéptido (FK-228)), ácidos grasos de cadena corta (butirato sódico, fenilbutirato sódico y valproato sódico), hidroxamatos (por ejemplo, suberoilánilida (SAHA), piroxamida, scriptaid, oxamflatina, LAQ824/LBH589), péptidos cíclicos que contienen ácido hidroxámico (CHAP) y benzamidas (por ejemplo, MS-275 y MGCD0103). Todos ellos inducen de forma potente la detención del crecimiento, la diferenciación y la apoptosis en una diversidad de células transformadas, tanto en cultivo como en modelos animales (Marks, P. A. et al. *Curr. Opin. Oncol.* 2001, 13, 477-483). El vorinostat (SAHA), romidepsina (depsipéptido, FK-228), belinostat (PXD101) y LBH589 mostraron efectos terapéuticos beneficiosos como monoterapia en linfoma de células T cutáneo (CTCL) y también en otras malignidades. La aprobación del inhibidor de HDAC vorinostat (Zolinza™) se basó en la sensibilidad intrínseca de este tipo de linfoma a alteraciones en patrones de acetilación que daban como resultado la inducción de rutas apoptóticas reprimidas. (Johnstone, R. W. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2002, 1, 287-299; Glaser, K. B. *Biochemical Pharmacology* 2007, 74, 659-671). Sin embargo, sus efectos clínicos beneficiosos están limitados por problemas de toxicidad (TSA, CHAPS, MS-275), baja estabilidad (TSA), baja solubilidad (TSA), baja potencia y ausencia de selectividad (butirato y análogos) (Vigushin, D. et al. *Anti-Cancer Drugs* 2002, 13, 1-13).

[0006] Para solucionar estos problemas se han sintetizado muchos derivados basándose en las estructuras de los compuestos mencionados anteriormente, hipotetizándose por ciertos autores que algunas subestructuras moleculares son útiles para la actividad y penetración de estructuras celulares (Miller, T. A. *Expert Opin. Ther. Patents* 2004, 14, 791-804; Miller, T. A. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 5098-5116; Moradei, O. et al. *Curr. Med. Chem. - Anticancer Agents* 2005, 5, 529-560; Minucci, S. et al. *Nature Reviews Cancer*, 2006 6, 38-51).

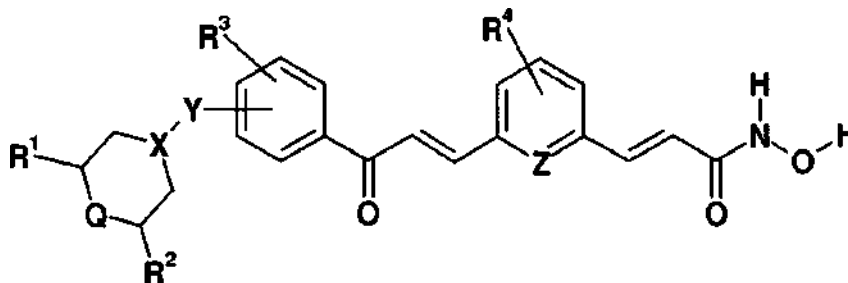
[0007] La solicitud PCT WO 2006/037761 desvela inhibidores de HDAC con la fórmula general



en la que R_1 es una cadena lineal o ramificada, que contiene al menos dos dobles enlaces conjugados, R_3 es hidrógeno o alcoxialquilo; Ar es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, y A es un grupo fenilo o piridilo, sustituido con hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, alquilamino, (tio)carbonilamino, (tio)aminocarbonilo, sulfonilamino, aminosulfonilo, (tio)acilo, (tio)aciloxi, (tio)alcoxycarbonilo, nitro o nitrilo; dicha solicitud de patente desvela 5 compuestos en los que el resto R_1 está en posición meta con respecto al grupo hidroxamato de acroilo; no hay presente ninguna divulgación de compuestos en los que R_1 esté en posición meta con respecto al grupo aroilo y, al mismo tiempo, Ar esté sustituido con un anillo saturado, ya sea unido directamente al grupo arilo o ligado a través de un grupo espaciador. Los inventores han descubierto ahora que ciertos hidroxamatos de cinnamoilo y piridil-acrilo meta-sustituidos son inhibidores muy potentes de la enzima HDAC.

Sumario

[0008] De acuerdo con la presente invención se proporcionan compuestos, dotados de una potente actividad inhibidora de HDAC, de fórmula general (I)



(I)

en la que:

- Q es un enlace, CH_2 , NR^5 u oxígeno;
 X es CH o nitrógeno;
 Y es un enlace, CH_2 , oxígeno o NR^6 ;
 Z es CH o nitrógeno;

R^1, R^2 son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;
 R^3, R^4 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 ;
 R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , (CO) R^7 , fenilo o bencilo;
 R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o bencilo;
 R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, OR⁸ o NR⁹R¹⁰;
 R^8 es alquilo C_2-C_6 ;
 R^9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo o bencilo;
 R^{10} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o bencilo;

10

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Descripción detallada de la invención

15 **[0009]** El fenilo o bencilo de R^5 , R^6 , R^7 , R^9 y R^{10} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 .

20

[0010] Todas las cadenas "alquilo" y cadenas que contienen alquilo (por ejemplo, haloalquilo) pueden ser lineales o ramificadas.

[0011] Los "halógenos" son preferentemente flúor, cloro o bromo, siendo en particular flúor o cloro.

25

[0012] El grupo "alquilo C_1-C_6 " es preferentemente un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, más preferentemente un grupo alquilo C_1-C_2 .

30

[0013] El grupo "alcoxi C_1-C_6 " es preferentemente un grupo alcoxi C_1-C_4 lineal o ramificado, más preferentemente un grupo alcoxi C_1-C_2 .

[0014] El grupo "haloalquilo C_1-C_6 " es preferentemente un grupo haloalquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, más preferentemente un grupo haloalquilo C_1-C_2 , siendo en particular CF_3 .

35

[0015] El grupo "haloalcoxi C_1-C_6 " es preferentemente un grupo haloalcoxi C_1-C_4 lineal o ramificado, más preferentemente un grupo haloalcoxi C_1-C_2 , siendo en particular OCF_3 , $OCHF_2$ u OCH_2F .

[0016] Las "sales farmacéuticamente aceptables" comprenden sales obtenidas por salificación con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfórico), o con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácidos acético, propiónico, benzoico, cinnámico, mandélico, salicílico, glicólico, láctico, oxálico, málico, maleico, malónico, fumárico, tartárico, cítrico, p-toluenosulfónico o metanosulfónico).

40

[0017] Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada así como en forma solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares.

45

[0018] Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en forma de estereoisómeros individuales, racematos, y en forma de mezclas de diaestereoisómeros. Los compuestos también pueden existir como isómeros geométricos. Todos estos isómeros geométricos, estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos pretenden incluirse dentro del alcance de la invención.

50

[0019] La presente invención comprende precursores metabólicos de compuestos de fórmula (I). La expresión "precursores metabólicos" se refiere a compuestos que tienen una estructura diferente de la de la fórmula (I) pertinente, que después de la administración al paciente se transforman, directa o indirectamente, en un compuesto de dicha fórmula (I). Se describen métodos para seleccionar precursores metabólicos y su preparación relativa, por ejemplo, en el libro de Bundgaard (Bundgaard, H. ed., "Design of Prodrugs", Elsevier, 1985).

55

[0020] De acuerdo con una primera realización de esta invención, en la fórmula (I) anterior:

Q es un enlace, CH_2 , NR^5 u oxígeno;

X es CH o nitrógeno;

Y es un enlace o CH_2 ;

Z es CH o nitrógeno;

60

R^1, R^2 son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^3, R^4 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4 ;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , (CO) R^7 , fenilo o bencilo;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , fenilo, bencilo, OR⁸ o NR⁹R¹⁰;

65

R^8 es alquilo C_2-C_4 ;

R^9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , fenilo o bencilo;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o bencilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 **[0021]** De acuerdo con una segunda realización preferida de esta invención, en la fórmula **(I)** anterior:

Q es un enlace, CH₂, NR⁵ u oxígeno;

X es CH o nitrógeno;

Y es un enlace o CH₂;

10 **Z** es CH o nitrógeno;

R¹, R² son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₂;

R³, R⁴ son, independientemente, hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ o haloalcoxi C₁-C₂;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂, (CO)R⁷, fenilo o bencilo;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂, fenilo, bencilo, OR⁸ o NR⁹R¹⁰;

15 **R⁸** es alquilo C₂-C₄;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂, fenilo o bencilo;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂ o bencilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20

[0022] De acuerdo con una tercera realización preferida de esta invención, en la fórmula **(I)** anterior:

Q es NR⁵ u oxígeno;

X es nitrógeno;

25 **Y** es un enlace o CH₂

Z es CH o nitrógeno;

R¹, R² son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₂;

R³, R⁴ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;

30 **R⁵** es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o (CO)CH₃;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0023] Lo siguiente son ejemplos de compuestos específicos que pertenecen a la fórmula **(I)**:

35

(E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida;

(E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida;

(E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida;

40 (E)-3-(3-((E)-3-[3-Cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida;

(E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida;

(E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida;

(E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;

(E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;

45 (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;

(E)-3-(6-((E)-3-[3-Cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;

(E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;

(E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;

50 (E)-3-(3-((E)-3-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-(3-((E)-3-[3-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-(3-((E)-3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;

55 (E)-3-(6-((E)-3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-(3-((E)-3-[2-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-(3-((E)-3-[3-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-(3-((E)-3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;

60 (E)-3-(6-((E)-3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-(3-((E)-3-[2-(4-Fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-(3-((E)-3-[3-(4-Fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;

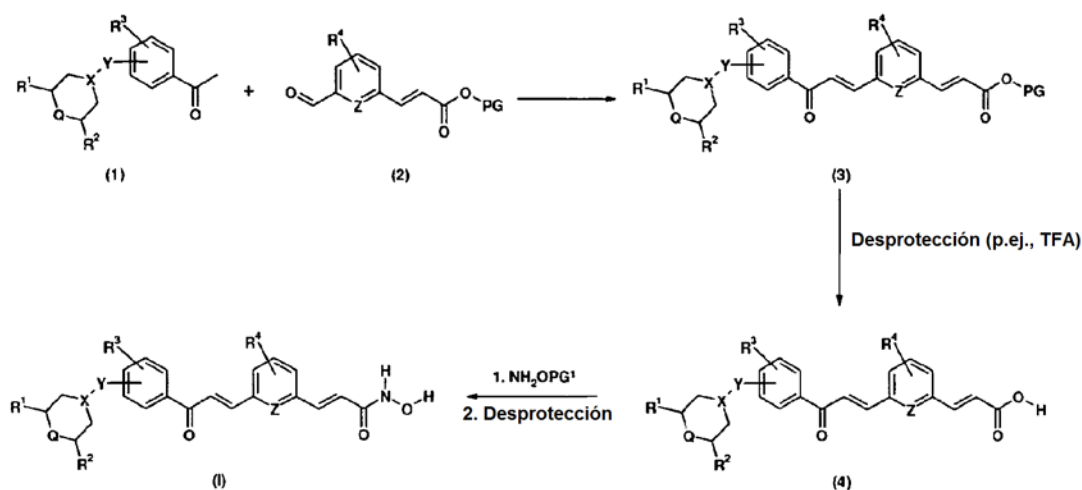
(E)-3-(3-((E)-3-[4-(4-Fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;

65 (E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-Fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-Fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;

- (E)-N-Hidroxi-3-{6-[(E)-3-oxo-3-(4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-propenil]-piridin-2-il}-acrilamida;
 (E)-3-(3-[(E)-3-[2-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil]-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-[(E)-3-[3-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil]-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 5 (E)-3-(3-[(E)-3-[4-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil]-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-[(E)-3-[2-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-[(E)-3-[3-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-[(E)-3-[4-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-[(E)-3-[2-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil]-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-[(E)-3-[3-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil]-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 10 (E)-3-(3-[(E)-3-[4-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil]-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-[(E)-3-[2-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-[(E)-3-[3-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-[(E)-3-[4-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 15 (E)-3-(6-[(E)-3-[2-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(6-[(E)-3-[3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-acrilamida.

[0024] La presente invención también comprende el proceso para preparar los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por la secuencia resumida en el Esquema 1:



Esquema 1

en el que Q, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ son como se han definido anteriormente en la fórmula (I), PG y PG¹ son grupos protectores elegidos entre los conocidos en la técnica, por ejemplo t-butilo, etc. para PG y O-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo), etc. para PG¹.

[0025] La reacción entre un compuesto de fórmula (1) y (2) puede realizarse en presencia de una base inorgánica tal como KOH o NaOH en un disolvente prótico, por ejemplo agua, metanol, etanol, o en THF a una temperatura que varía de 0 °C a temperatura ambiente. El compuesto de fórmula (3) puede desprotegerse en un compuesto de fórmula (4) de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por tratamiento de un derivado de éster t-butílico con TFA (ácido trifluoroacético) en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura que varía de 0 °C a la temperatura ambiente.

[0026] La reacción del compuesto de fórmula (4) con la hidroxilamina protegida puede realizarse con agentes de condensación tales como EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina o diisopropil-etilamina) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano o DMF). En general, puede añadirse a la mezcla de reacción un activador de la reacción de condensación, tal como HOBT (1-hidroxibenzotriazol) o HOAT (1-hidroxi-7-aza-benzotriazol). La reacción puede realizarse a temperatura ambiente durante un periodo que varía entre aproximadamente 2 y 12 h. La desprotección de la hidroxilamina, en el caso de tetrahidropiraniolo, puede conseguirse por métodos conocidos, por ejemplo usando HCl en disolventes apróticos (tales como THF, éter dietílico o dioxano).

[0027] Los compuestos de fórmula (1) son productos conocidos o pueden prepararse con métodos conocidos partiendo de compuestos conocidos. Los compuestos de fórmula (2), en la que Z es igual a CH, son productos conocidos o pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento descrito para compuestos de fórmula (IX) en la solicitud de patente WO 2006/037761. Los compuestos de fórmula (2), en la que Z es igual a N, pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento descrito para compuestos de fórmula (XV) en la solicitud de patente WO 2006/037761 o

por reacción del bromo-piridin-carbaldehído con *tert*-butilacrilato de acuerdo con la reacción de Heck. Las condiciones de reacción se describen, por ejemplo, en el libro de Larhed and Hallberg (Larhed, M.; Hallberg, A. "Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis", Negishi, E., Ed.; Wiley-Interscience, 2002). La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, DMF) en presencia de sales de paladio (por ejemplo, acetato de paladio), bases orgánicas o inorgánicas (por ejemplo, trietilamina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octano, carbonato sódico o potásico) y derivados de ligandos de fosfina, tales como trifenilfosfina, a una temperatura entre la temperatura ambiente y aproximadamente 140 °C.

[0028] En caso de que sea necesario proteger un grupo químico de un compuesto de la presente invención y/o un intermedio del mismo, antes de realizar una de las reacciones descritas anteriormente, dicho grupo químico puede protegerse y desprotegerse de acuerdo con métodos conocidos. Se proporciona una discusión minuciosa para las etapas de protección/desprotección, por ejemplo, en Greene y Wuts (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons Inc., 1991) o en Kocienski (Kocienski, P.J. "Protecting Groups", George Thieme Verlag, 1994). La salificación de los compuestos de fórmula **(I)**, y la preparación de compuestos de fórmula **(I)**, libre de sus sales, puede realizarse por métodos convencionales conocidos.

[0029] La invención también comprende un método para prevenir y/o tratar enfermedades asociadas con la desregulación de la actividad de histona desacetilasas caracterizado por la administración a un paciente de una cantidad farmacológicamente útil de uno o más compuestos de fórmula **(I)**, como se han definido previamente.

[0030] Las enfermedades asociadas con la desregulación de la actividad de histona desacetilasas a la que se dirige la presente invención son, en particular, enfermedades de tipo tumoral: por ejemplo, leucemias y linfomas mieloides y linfoides, síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple, tumores mamarios, tumores pulmonares y mesoteliomas pleurales, tumores de piel incluyendo carcinomas de células basales (basaliomas), melanomas, osteosarcomas, fibrosarcomas, rhabdomyosarcomas, neuroblastomas, glioblastomas, tumores cerebrales, tumores testiculares y de ovario, tumores endometriales y de próstata, carcinomas de tiroides, tumores colorrectales, tumores gástricos y adenocarcinomas gastrointestinales, carcinomas hepáticos, carcinomas pancreáticos, tumores renales, teratocarcinomas y carcinomas embrionarios.

[0031] Las enfermedades de tipo no tumoral asociadas con la desregulación de la actividad de histona desacetilasas son, por ejemplo, enfermedad de Huntington, enfermedades producidas por expansión de tripletes, enfermedades degenerativas, isquemia, estrés oxidativo, respuestas inflamatorias del sistema nervioso, epilepsia, enfermedades producidas por agregados de proteínas, infecciones por VIH, malaria, leishmaniasis, infecciones por protozoos, hongos, agentes fitotóxicos, virus y parásitos, enfermedades autoinmunes, reacciones inmunes crónicas contra el hospedador, hipertrofia y descompensación cardíaca, enfermedades fibróticas de la piel, fibrosis, atrofia muscular espinal y bulbar, trastornos bipolares, trastornos psiquiátricos, síndrome X frágil, artritis, enfermedades renales, soriasis, enfermedades intestinales y colíticas, beta talasemia, enfermedades respiratorias y síndrome de Rubinstein-Taybi.

[0032] Los compuestos de fórmula **(I)** también pueden usarse en combinación con agentes adicionales, en particular agentes antitumorales y de diferenciación, mediante administraciones separadas, o incluyendo los dos principios activos en la misma formulación farmacéutica. Los ejemplos no exhaustivos de agentes adecuados incluyen ácido retinoico, vitamina D; fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como aminopterina, metotrexato, pemetrexed, raltitrexed; fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, gemcitabina y tegafur; arabinósido de citosina e hidroxiourea); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina; actinomicina, bleomicina, mitomicina y plicamicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina; taxoides tales como taxol y taxotere; epotilonas tales como ixabepilona); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina); agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e idoxifeno), reguladores negativos del receptor de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5-alfa-reductasa tales como finasteride; agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de metaloproteínasa e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno uroquinasa); inhibidores de la función de factores de crecimiento, por ejemplo dichos inhibidores incluyen anticuerpos contra factores de crecimiento, anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de MEK, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo gefitinib, erlotinib), agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento del endotelio vascular (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales basculares de bevacizumab [Avastin™]), inhibidores del ciclo celular incluyendo, por ejemplo, inhibidores de CDK (por ejemplo flavopiridol, roscovitina) y otros inhibidores de puntos de control del

ciclo celular; inhibidores de aurora quinasa y otras quinasas implicadas en la mitosis y regulación de la citocinesis; inhibidores de proteosoma (por ejemplo lactacistina y bortezomib); inhibidores de HSP90 (por ejemplo 17-AAG, KOS-953, KOS-1022, CNF-1010, CNF-2024, IPI-504 o SNX 5422); y otros inhibidores de histona desacetilasas (por ejemplo SAHA, PXD101, LBH589, ácido valproico, MS-275, MGCD0103 y FK-228).

5 **[0033]** La invención también comprende composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener uno o más principios activos de fórmula **(I)**, en asociación con vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables.

10 **[0034]** Los compuestos de esta invención pueden administrarse mediante cualquiera de los modos de administración o agentes aceptados para propósitos similares. De esta manera, la administración puede ser, por ejemplo, oral, nasal, parenteral (intravenosa, subcutánea, intramuscular), incluyendo la administración bucal, sublingual, rectal, tópica, transdérmica, intravesical, o puede usarse cualquier otra vía de administración.

15 **[0035]** Los compuestos de fórmula **(I)** pueden formularse farmacéuticamente de acuerdo con métodos conocidos. Las composiciones farmacéuticas pueden elegirse basándose en los requisitos del tratamiento. Dichas composiciones se preparan por mezcla y convenientemente se adaptan a la administración oral o parenteral, y como tales pueden administrarse en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones orales, polvos, gránulos, píldoras, soluciones líquidas inyectables o infundibles, suspensiones o supositorios.

20 **[0036]** Los comprimidos y cápsulas para administración oral normalmente se presentan en forma de dosificación unitaria y contienen excipientes convencionales tales como aglutinantes, cargas, diluyentes, agentes para formar comprimidos, lubricantes, detergentes, disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes humectantes. Los comprimidos pueden recubrirse usando métodos bien conocidos en la técnica.

25 **[0037]** Las cargas adecuadas incluyen celulosa, manitol, lactosa, y otros agentes similares. Los disgregantes adecuados incluyen polivinilpirrolidona y derivados de almidón tales como glicolato sódico de almidón. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio. Los agentes humectantes adecuados incluyen lauril sulfato sódico.

30 **[0038]** Estas composiciones sólidas orales pueden prepararse por métodos convencionales de mezcla, relleno o formación de comprimidos. La operación de mezcla puede repetirse para distribuir el principio activo por toda la composición que contiene grandes cantidades de cargas. Dichas operaciones son convencionales.

35 **[0039]** Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, acuosos u oleosos, o pueden presentarse como un producto seco para reconstituirse con agua o con un vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, jarabe, metil celulosa, gelatina, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), tales como aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como ésteres de glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes tales como p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

45 **[0040]** Las formulaciones orales también incluyen formulaciones de liberación lenta convencionales tales como comprimidos o gránulos con recubrimiento entérico.

50 **[0041]** Para la administración parenteral, pueden prepararse dosificaciones unitarias fluidas, que contienen el compuesto y un vehículo estéril. El compuesto puede suspenderse o disolverse, dependiendo del vehículo y de la concentración. Las soluciones parenterales normalmente se preparan disolviendo el compuesto en un vehículo, esterilizando por filtración, rellenando viales adecuados y sellando. De forma ventajosa, también pueden disolverse adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes en el vehículo. Para aumentar la estabilidad, la composición puede congelarse después de rellenar los viales y puede retirarse el agua al vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera, con la excepción de que el compuesto puede suspenderse en el vehículo en lugar de disolverse, y esterilizarse por exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en el vehículo estéril. Ventajosamente, en la composición puede incluirse un tensoactivo o agente humectante para facilitar la distribución uniforme del compuesto de la invención.

60 **[0042]** Otro medio para administrar los compuestos de la invención está relacionado con el tratamiento tópico. Las formulaciones tópicas pueden contener, por ejemplo, pomadas, cremas, lociones, geles, soluciones, pastas y/o pueden contener ciertos liposomas, micelas y/o microesferas. Los ejemplos de pomadas incluyen pomadas oleaginosas tales como aceites vegetales, grasas animales, hidrocarburos semisólidos, pomadas emulsionables tales como sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra, vaselina hidrófila, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, ácido esteárico, y pomadas solubles en agua que contienen polietilenglicoles de diversos pesos moleculares. Una referencia para las formulaciones es el libro de Remington ("Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott Williams & Wilkins, 2000). Las cremas, como saben los expertos en formulación, son líquidos viscosos o

emulsiones semisólidas, y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa generalmente contiene vaselina y un alcohol tal como alcohol cetílico o esteárico. El emulsionante en una formulación de crema se elige entre agentes tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos o anfóteros. Los geles monofásicos contienen las moléculas orgánicas distribuidas uniformemente en el líquido, que generalmente es acuoso, pero preferentemente también contienen un alcohol y opcionalmente un aceite. Los agentes de gelificación preferidos son polímeros de ácido acrílico reticulados (por ejemplo, polímeros del tipo carbómero, tales como carboxipolialquilenos, que están disponibles en el mercado con la marca comercial Carbopol™). También se prefieren polímeros hidrófilos, tales como polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas tales como goma de xantano y goma de tragacanto; alginato sódico; y gelatina. Pueden añadirse agentes de dispersión tales como alcohol o glicerina para la preparación de un gel. El agente gelificante puede dispersarse triturando finamente y/o mezclando.

[0043] Otro método para administrar los compuestos de la invención está relacionado con la administración transdérmica. Las formulaciones transdérmicas típicas comprenden vectores acuosos y no acuosos convencionales tales como cremas, aceites, lociones o pastas o pueden estar en forma de membranas o parches medicados. Una formulación permite que un compuesto de la invención se disperse dentro de un parche sensible a la presión que se adhiere a la piel. Esta formulación permite que el compuesto se difunda desde el parche al paciente a través de la piel. Para una liberación constante del fármaco a través de la piel, pueden usarse goma natural y silicio como adhesivos sensibles a la presión. Los usos y métodos mencionados anteriormente también incluyen la posibilidad de coadministrar agentes terapéuticos adicionales, de forma simultánea o retardada con respecto a la administración del compuesto de fórmula **(I)**.

[0044] En los usos y métodos mencionados previamente, la dosificación de los compuestos de fórmula **(I)** puede variar dependiendo de una diversidad de factores que incluyen el tipo y estado del paciente, el grado de gravedad de la enfermedad, el modo y momento de administración, la dieta y combinaciones de fármacos. Como indicación, pueden administrarse dentro de un intervalo de dosificación comprendido entre 0,001 y 1000 mg/kg/día. La determinación de dosificaciones óptimas para un paciente particular es bien conocida para un experto en la materia.

[0045] Como es una práctica común, las composiciones normalmente van acompañadas de instrucciones escritas o impresas para uso en el tratamiento en cuestión.

[0046] Los siguientes ejemplos sirven para proporcionar una apreciación adicional de la invención, pero de ninguna manera deben considerarse restrictivos del alcance de la invención.

Parte experimental

1. SÍNTESIS QUÍMICA

Métodos

[0047] A menos que se indique otra cosa, se encontró que todos los reactivos de partida estaban disponibles en el mercado y se usaron sin ninguna purificación previa. Específicamente, pueden haberse usado las siguientes abreviaturas en las descripciones de los métodos experimentales.

g (gramos)	RMN (Resonancia Magnética Nuclear)
mg (miligramos)	¹ H (protón)
ml (mililitros)	MHz (Megahertzios)
M (molaridad)	Hz (Hertzios)
μl (microlitros)	LC-MS (Espectro de Masas con Cromatografía Líquida)
mmol (milimoles)	tr (tiempo de retención en minutos)
TA (temperatura ambiente)	s (segundos)
min (minutos)	h (horas)
THF (tetrahidrofurano)	MeOH (metanol)
EtOH (etanol)	<i>i</i> -PrOH (alcohol isopropílico)
EtOAc (acetato de etilo)	Et ₂ O (éter dietílico)
<i>i</i> -Pr ₂ O (éter diisopropílico)	AcOH (ácido acético)
DCM (diclorometano)	DMSO (dimetilsulfóxido)
DMSO-d ₆ (dimetilsulfóxido deuterado)	DMF (dimetilformamida)
K ₂ CO ₃ (carbonato potásico)	NaOH (hidróxido sódico)
NH ₄ OH (hidróxido de amonio)	KOH (hidróxido potásico)
Na ₂ SO ₄ (sulfato sódico)	HCl (ácido clorhídrico)
Pd(OAc) ₂ (acetato de paladio)	NaBH(OAc) ₃ (triacetoxiborohidruro sódico)
TFA (ácido trifluoroacético)	TEA (trietilamina)

EDC (clorhidrato de 1-3(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)	HOBT (1-hidroxibenzotriazol)
NH ₂ OTHP (O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina)	BOC (<i>tert</i> -butoxicarbonilo)
CH ₃ MgBr (bromuro de metilmagnesio)	BOC ₂ O (dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo)
NaBH ₃ CN (cianoborohidruro sódico)	

[0048] Excepto cuando se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados).

[0049] Los espectros de ¹H RMN se adquirieron con un Bruker de 300 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento se expresan en Hertzios (Hz) y los patrones de división se describen como s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuadrupleto), quint. (quintupleto), m (multiplete), s a (singlete ancho). Los análisis por LC-MS se realizaron de acuerdo con los siguientes métodos:

MÉTODO A: Waters Acquity UPLC, Micromass ZQ de cuadrupolo único (Waters). Columna Acquity UPLC-BEH C18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μm);

Caudal: 0,6 ml/min proporción de división MS: gasto/1:4;

Fase móvil: fase A = agua/CH₃CN 95/5 + TFA al 0,1%; fase B = agua/CH₃CN 5/95 + TFA al 0,1%. 0-0,25 min (A: 95%, B: 5%), 0,25-3,30 min (A: 0%, B: 100%), 3,30-4,00 min (A: 0%, B: 100%), 4,00-4,10 min (A: 95%, B: 5%); 4,10-5,00 min (A: 95%, B: 5%). detección de longitud de onda de UV 254 nm o BPI; Volumen de inyección: 2 μl

MÉTODO B: Waters Acquity UPLC, Micromass ZQ de cuadrupolo único (Waters). Columna Acquity UPLC-BEH C18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μm);

Caudal: 0,6 ml/min proporción de división MS:gasto/1:4;

Fase móvil: fase A = agua/CH₃CN 95/5 + TFA al 0,1%; fase B = agua/CH₃CN 5/95 + TFA al 0,1%. 0-0,5 min (A: 95%, B: 5%), 0,5-6 min (A: 0%, B: 100%), 6,00-7,00 min (A: 0%, B: 100%), 7,00-7,10 min (A: 95%, B: 5%); 7,10-8,50 min (A: 95%, B: 5%). detección de longitud de onda de UV 254 nm o BPI; Volumen de inyección: 2 μl

MÉTODO C: Waters Acquity UPLC, Micromass ZQ de cuadrupolo único (Waters). Columna Acquity UPLC-BEH C18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μm);

Caudal: 0,6 ml/min proporción de división MS:gasto/1:4;

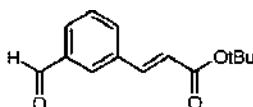
Fase móvil: fase A = agua/CH₃CN 95/5 + TFA al 0,1%; fase B = agua/CH₃CN 5/95 + TFA al 0,1%. 0-0,25 min (A: 98%, B: 2%), 0,25-3,30 min (A: 0%, B: 100%), 3,30-4,00 min (A: 0%, B: 100%), 4,00-4,10 min (A: 98%, B: 2%); 4,10-5,00 min (A: 98%, B: 2%). detección de longitud de onda de UV 254 nm o BPI; Volumen de inyección: 2 μl

Todos los espectros de masas se adquirieron con el método de ESI.

La mayoría de las reacciones se supervisaron por cromatografía de capa fina (TLC) con placas de gel de sílice Merck de 0,2 mm (60F-254), visualizadas con luz UV (254 nm). Las columnas cromatográficas se cargaron con gel de sílice Merck 60 (0,04-0,063 mm).

Preparación 1: (E)-3-(3-Formil-fenil)-acrilato de *tert*-butilo

[0050]

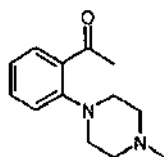


Se disolvió 3-bromo-benzaldehído (5 g, 27 mmol) en DMF (70 ml) y TEA (8,5 ml, 61 mmol). A la solución resultante se le añadieron PPh₃ (354 mg, 1,35 mmol), Pd(OAc)₂ (121 mg, 0,54 mmol), NaHCO₃ (4,5 g, 54 mmol) y acrilato de *tert*-butilo (3,97 ml, 27 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 3 h. Se añadió más cantidad de Pd(OAc)₂ (60 mg, 0,26 mmol) y, después de 1 h a 100 °C, la suspensión se repartió entre agua y Et₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 95:5) para dar (E)-3-(3-formil-fenil)-acrilato de *tert*-butilo (3,5 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

R = 56%

Preparación 2: 1-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona

[0051]



ETAPA A

[0052] Una mezcla de 2-fluoro benzonitrilo (2,28 g, 18,84 mmol), 1-metil piperazina (3,14 ml, 28,26 mmol) y K_2CO_3 finamente molido (3,19 g, 23 mmol) en DMSO (50 ml) se calentó a 120 °C durante 24 h.

[0053] Después, la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 97:3:0,3) y el compuesto obtenido se disolvió en DCM y se trató con HCl en Et_2O . El precipitado resultante se filtró y se aclaró con DCM para dar clorhidrato de 2-(4-metil-piperazin-1-il)-benzonitrilo (3,15 g).

R = 70%

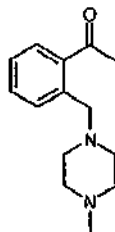
ETAPA B

[0054] Una solución de clorhidrato de 2-(4-metil-piperazin-1-il)-benzonitrilo (2,16 g, 9,1 mmol) en H_2O se llevó a pH básico con NH_4OH y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El 2-(4-metil-piperazin-1-il)-benzonitrilo resultante (1,77 g, 8,80 mmol) se disolvió en 30 ml de tolueno y se añadió en una atmósfera de nitrógeno a una solución 3 M de bromuro de metil magnesio en Et_2O (8,79 ml, 26,38 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl al 10% y después se calentó a reflujo durante 1 h. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc y después se basificó con NH_4OH y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH/ NH_4OH 98:2:0,2) para dar 1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona (1,62 g).

R = 84%

Preparación 3: 1-[2-(4-Metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-etanona

[0055]

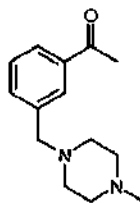


Una mezcla de 2-acetil-benzaldehído (1 g, 6,75 mmol), N-metil piperazina (878 mg, 8,76 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (2,14 g, 10,12 mmol) en DCM (50 ml) se agitó a TA durante 1 h y después se añadió ácido acético (526 mg, 8,76 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante una noche, después se diluyó con DCM y finalmente se lavó con Na_2CO_3 1 M. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 95:5:0,2) para dar 1-[2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-etanona (1,06 g).

R = 67%

Preparación 4: 1-[3-(4-Metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-etanona

[0056]



ETAPA A

[0057] Una mezcla de 3-formil-benzonitrilo (1,5 g, 11,45 mmol), N-metil piperazina (1,49 g, 14,9 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (3,63 g, 17,18 mmol) en DCM (75 ml) y AcOH (0,851 ml, 14,9 mmol) se agitó a TA durante una noche y después se diluyó con DCM y se lavó con Na_2CO_3 1 M. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al

vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 97:3:0,5) para dar 3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benzonitrilo (1,7 g).
R = 70%

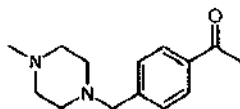
5 ETAPA B

[0058] Una solución de 3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benzonitrilo (1,7 g, 7,91 mmol) en tolueno seco (20 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada 3 M de bromuro de metil magnesio en éter dietílico (7,91 ml, 23,72 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h y después se agitó durante una noche a TA. La suspensión resultante se trató con HCl al 10% y hielo durante 1 h y después se basificó con NaOH 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH de 97:3:0,1 a 95:5:0,2) para dar 1-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-etanona (1,69 g).
R = 92%

15

Preparación 5: 1-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-etanona

[0059]



20

ETAPA A

[0060] Se añadió N-metil piperazina (0,805 ml, 7,6 mmol) a una solución de 4-(bromometil)benzonitrilo (1 g, 5,1 mmol) y TEA (1,4 ml, 10,2 mmol) en DCM (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 24 h. La solución se diluyó con DCM y se lavó con una solución al 5% de NaHCO₃ y después con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad para dar 4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benzonitrilo (0,73 g) en forma de un sólido de color blanco.
R = 67%

30

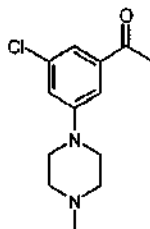
ETAPA B

[0061] Se disolvió 4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benzonitrilo (0,73 g, 3,40 mmol) en tolueno (13 ml) y se añadió en una atmósfera inerte a una solución agitada 3 M de bromuro de metil magnesio en Et₂O (3,4 ml, 10,2 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl al 10% y después se calentó a reflujo a 100 °C durante 1 h. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc, se basificó con NH₄OH y se extrajo con DCM. Esta última fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad para producir 1-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-etanona (0,71 g) en forma de un aceite de color amarillo.
R = 90%

40

Preparación 6: 1-[3-Cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona

[0062]



45

ETAPA A

[0063] Una mezcla de 3-cloro-5-fluoro-benzonitrilo (1,1 g, 7,07 mmol), 1-metil-piperazina (1,18 ml, 10,6 mmol) y K₂CO₃ (2,92 g, 21,21 mmol) en DMSO (25 ml) se calentó a 100 °C durante una noche y después se repartió entre agua y Et₂O. La fase acuosa se extrajo con Et₂O y las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en Et₂O y se extrajo con HCl 0,5 M. La fase acuosa se basificó con

50

NH₄OH y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar 1,01 g de 3-cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-benzonitrilo.

R = 61%

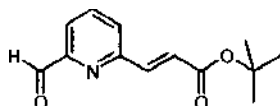
5 ETAPA B

[0064] Una solución de 3-cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-benzonitrilo (1,01 g, 4,3 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió gota a gota a 0 °C a una solución agitada 3 M de bromuro de metil magnesio en Et₂O (4,3 ml, 12,9 mmol) en atmósfera de nitrógeno.

[0065] La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h y después se trató con HCl al 10%. La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min y después las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, después se basificó con K₂CO₃ y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 97:3:0,1) para dar 1-[3-cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona (0,723 g) en forma de un sólido de color amarillo.

Preparación 7: (E)-3-(6-Formil-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo

[0066]

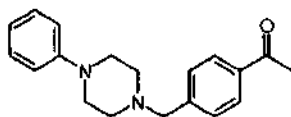


Una mezcla de 6-bromo-piridin-2-carbaldehído (205 mg, 1,1 mmol), acrilato de *terc*-butilo (0,483 ml, 3,3 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,022 mmol), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (5 mg, 0,044 mmol), n-Bu₄NBr (354 mg, 1,1 mmol) y K₂CO₃ (152 mg, 1,1 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 120 °C durante 5 h bajo irradiación con MO. Después, el disolvente se retiró al vacío y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 10:1) para dar (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (0,134 g) en forma de un sólido de color blanco.

R = 52%

Preparación 8: 1-[4-(4-Fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-etanona

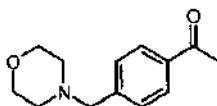
[0067]



El compuesto del título se preparó partiendo de N-fenil-piperazina y 4-bromometil-benzonitrilo, siguiendo el procedimiento sintético para la Preparación 5.

Preparación 9: 1-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-etanona

[0068]



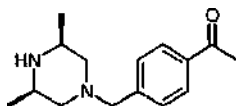
Se añadió NaBH₃CN (848 mg, 13,5 mmol) a una solución agitada de 4-acetil-benzaldehído (2 g, 13,5 mmol), morfolina (0,443 ml, 10,8 mmol), AcOH (3 ml, 52,4 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en MeOH (70 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min y después se purgó en H₂O (30 ml). El MeOH se evaporó al vacío y la fase acuosa se extrajo con EtOAc y después se basificó con NaHCO₃ hasta que se alcanzó un valor de pH de 8 y se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH/TEA 99:1:1) para dar el compuesto del

título en forma de un aceite de color amarillo (607 mg).
R = 25%

Preparación 10: 1-[4-(cis-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-etanona

5

[0069]

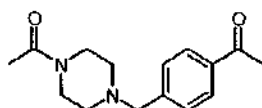


10 El compuesto del título se preparó partiendo de 4-acetil-benzaldehído y cis-2,6-dimetil-piperazina, de acuerdo con el procedimiento sintético de la Preparación 9.

Preparación 11: 1-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-etanona

15

[0070]

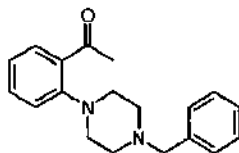


20 El compuesto del título se preparó partiendo de 4-acetil-benzaldehído y 1-piperazin-1-il-etanona, de acuerdo con el procedimiento sintético de la Preparación 9.

Preparación 12: 1-[2-(4-Bencil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona

25

[0071]



ETAPA A

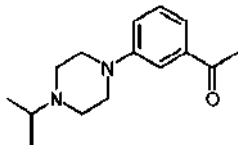
30 **[0072]** Una mezcla de 2-fluoro benzonitrilo (1 g, 8,26 mmol), N-bencilo piperazina (2,15 ml, 12,4 mmol) y K_2CO_3 (3,42 g, 24,8 mmol) en DMSO (20 ml) se agitó a 100 °C durante una noche en una atmósfera de N_2 . La suspensión resultante se repartió entre Et_2O y salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/ $EtOAc$ de 9:1 a 7:3) para dar 2-(4-bencil-piperazin-1-il)-benzonitrilo (1,72 g).

35 R = 75%

ETAPA B

40 **[0073]** Una solución de 2-(4-bencil-piperazin-1-il)-benzonitrilo (1,72 g, 6,23 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de CH_3MgBr (3 M en Et_2O , 6,23 ml) en tolueno (5 ml) a TA. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 8 h y después durante una noche a TA. La suspensión se acidificó con HCl al 10%. Después de agitar a 80 °C durante 1 h, las capas se diluyeron con $EtOAc$ y se produjo la precipitación de un sólido de color blanco. El sólido se retiró por filtración y se aclaró con $EtOAc$ para dar el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato (1,08 g). La fase acuosa se llevó a un valor de pH básico con Na_2CO_3 y se extrajo con $EtOAc$. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título en forma de la base libre (0,72 g).

45 R = 92%

Preparación 13: 1-[3-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona**[0074]**

5

[0075] Una mezcla de 3-yodo acetofenona (1,23 g, 5 mmol), N-isopropil piperazina (1,08 ml, 7,5 mmol), L-prolina (58 mg, 0,5 mmol), CuI (48 mg, 0,25 mmol) y K₂CO₃ (1,38 g, 10 mmol) en DMSO (5 ml) se calentó a 120 °C durante 8 h bajo irradiación con MO añadiendo L-prolina (58 mg, 0,5 mmol) y CuI (48 mg, 0,05 mmol) cada dos horas (cuatro ciclos de calentamiento, cada uno de dos horas).

10

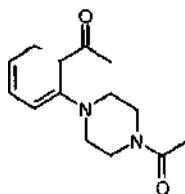
La mezcla resultante se diluyó con agua, se acidificó con HCl al 9% y se aclaró con Et₂O. La capa acuosa se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (0,80 g).

15

R = 65%

Preparación 14: 1-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona**[0076]**

20



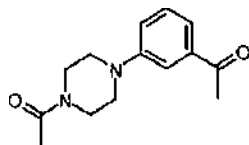
[0077] Se añadió cloruro de acetilo (0,064 ml, 0,90 mmol) a una mezcla agitada de clorhidrato de 1-(2-piperazin-1-il-fenil)-etanona (documento WO 2005/40109, 180 mg, 0,75 mmol) y TEA (0,260 ml, 1,87 mmol) en DCM (10 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 1 h y después se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH 97:3) para dar el compuesto del título (0,14 g).

25

R = 76%

Preparación 15: 1-[3-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona**[0078]**

30

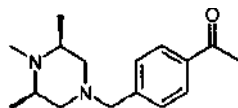


35

[0079] El compuesto del título se preparó partiendo de trifluoroacetato de 1-(3-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO 2006/94840) siguiendo el procedimiento de acuerdo con la Preparación 14.

Preparación 16: 1-[4-(cis-3,4,5-Trimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-etanona**[0080]**

40

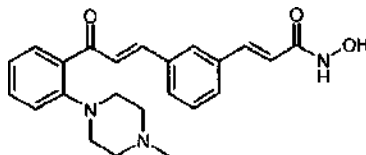


[0081] El compuesto del título se preparó partiendo de 4-acetil-benzaldehído y cis-3-4,5-trimetil-piperazina, de acuerdo con el procedimiento sintético de la Preparación 9.

45

Ejemplo 1: (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida**[0082]**

5



ETAPA A

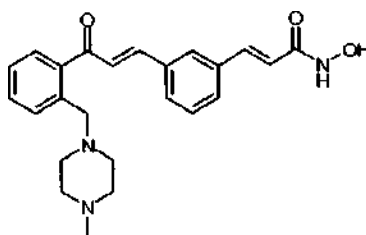
10 **[0083]** Una mezcla de (E)-3-(3-formil-fenil)-acrilato de *terc*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 1, 220 mg, 0,95 mmol), 1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona (preparada como se ha descrito en la Preparación 2, 200 mg, 0,92 mmol) y KOH (102 mg, 1,82 mmol) en EtOH (5 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a TA durante 12 h. Después, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto en bruto se disolvió en DCM (2 ml) y TFA (1 ml) y la solución resultante se agitó durante 6 h a TA.

15 Después, el disolvente se retiró al vacío para dar ácido (E)-3-(3-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilico (0,220 g) en forma de la sal trifluoroacetato.
R = 49%

ETAPA B

20 **[0084]** Una mezcla de trifluoroacetato del ácido (E)-3-(3-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilico (220 mg, 0,45 mmol), HOBT (95 mg, 0,702 mmol), EDC (134 mg, 0,70 mmol), TEA (0,245 ml, 1,75 mmol) y NH₂OTHP (68 mg, 0,58 mmol) en THF (5 ml) y DMF (1 ml), se agitó durante 12 h a TA y después se repartió entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: de EtOAc a EtOAc/MeOH 9:1). Las fracciones recogidas se evaporaron y el compuesto resultante se disolvió en DCM y se trató con HCl/Et₂O durante 2 h. El precipitado se filtró y se purificó por LC-MS preparativa para dar (E)-N-hidroxi-3-(3-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida (0,053 g) en forma de su sal trifluoroacetato.
R = 23%

30 LC-MS: Método C, tr = 1,4; (ES+) MH⁺: 392,3
¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,75 (s a, 1 H), 9,69 (s a, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,43 - 7,60 (m, 6 H), 7,29 (d, 1 H), 7,21 (td, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 3,23 - 3,53 (m, 4 H), 3,02 - 3,22 (m, 2 H), 2,84 - 3,00 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H).

Ejemplo 2: (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida**[0085]**

40 Se añadió gota a gota KOH 1,7 M (0,634 ml) a una mezcla agitada de 1-[2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-etanona (preparada como se ha descrito en la Preparación 3, 250 mg, 1,08 mmol) y (E)-3-(3-formil-fenil)-acrilato de *terc*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 1, 250 mg, 1,08 mmol) en EtOH (15 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 4 h y después se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 7:3 y después DCM/MeOH/NH₄OH 95:5:0,1) para dar (E)-3-(3-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)acrilato de *terc*-butilo (0,384 g).
R = 80%

ETAPA B

[0086] Una mezcla de (E)-3-(3-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilato de *terc*-butilo (384 mg, 0,861 mmol) y TFA (1,5 ml) en DCM (6 ml) se agitó durante 6 h a TA. El disolvente se retiró al vacío y

el residuo se disolvió en DMF (15 ml). Se añadieron HOBT (232 mg, 1,72 mmol), EDC (328 mg, 1,71 mmol), TEA (0,239 ml, 1,72 mmol) y NH₂OHP (121 mg, 1,03 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 5 h. Después, se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc seguido de DCM. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 97:3:0,1) y el producto resultante se disolvió en DCM y se trató con HCl/Et₂O durante 2 h. El precipitado se filtró, se cristalizó en *i*-PrOH/MeOH/éter diisopropílico y después se purificó por LC-MS preparativa para dar (E)-N-hidroxi-3-(3-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida en forma de su sal bis-trifluoroacetato (0,124 g).

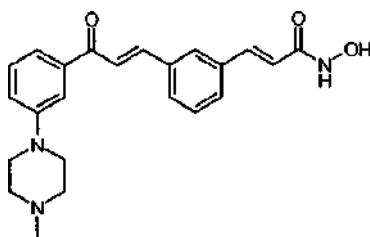
R = 23%

LC-MS: Método B, tr = 1,66; (ES+) MH⁺: 406,20

¹H RMN (DMSO-d₆ 353K) δ (ppm): 7,91 (s, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,38 - 7,68 (m, 9 H), 6,65 (d, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 3,08 - 3,36 (m, 4 H), 2,93 (s a, 4 H), 2,69 (s, 3 H).

Ejemplo 3: (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida

[0087]



ETAPA A

[0088] Una solución de 1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanon (350 mg, 1,6 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió durante 2 h a una mezcla agitada de (E)-3-(3-formil-fenil)-acrilato de *tert*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 1, 372 mg, 1,6 mmol) y KOH (89 mg, 1,6 mmol) en EtOH (10 ml) a -20 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche y después se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto en bruto se disolvió en DCM (10 ml) y TFA (2 ml) y la solución resultante se agitó a TA durante 6 h. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró en Et₂O para dar 308 mg de ácido (E)-3-(3-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilico en forma de su sal trifluoroacetato. El compuesto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales.

ETAPA B

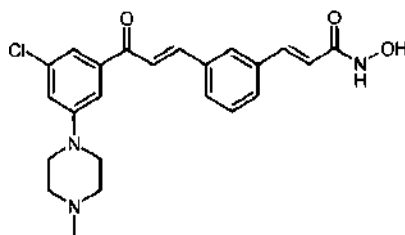
[0089] Una mezcla de trifluoroacetato del ácido (E)-3-(3-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilico (308 mg), HOBT (170 mg, 1,25 mmol), EDC (240 mg, 1,25 mmol), TEA (262 ml, 1,88 mmol) y NH₂OHP (88 mg, 0,75 mmol) en DMF (7 ml) se agitó durante una noche a TA y después se repartió entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó al vacío y la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2). Las fracciones recogidas se evaporaron y el producto resultante se disolvió en DCM y se trató con HCl/Et₂O durante 1 h. El precipitado se filtró y se purificó por LC-MS preparativa para dar 24,7 mg de (E)-N-hidroxi-3-(3-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida en forma de su sal trifluoroacetato.

LC-MS: Método C, tr = 1,44; (ES+) MH⁺: 392,24

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,74 (s a, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,58 - 7,82 (m, 4 H), 7,40 - 7,58 (m, 3 H), 7,34 (dd, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 3,99 (d, 2 H), 3,56 (d, 2 H), 2,97 - 3,30 (m, 4 H), 2,89 (s, 3 H).

Ejemplo 4: (E)-3-(3-((E)-3-[3-Cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida

[0090]



ETAPA A

5 **[0091]** Una solución 1,7 M de KOH (0,634 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de (E)-3-(3-formil-fenil)-acrilato de *tert*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 1, 250 mg, 1,08 mmol) y 1-[3-cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona (preparada como se ha descrito en la Preparación 6, 272 mg, 1,08 mmol) en EtOH (15 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 7 h y después se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/ MeOH/NH₄OH 98:2:0,2) para dar (E)-3-(3-((E)-3-[3-cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilato de *tert*-butilo (0,164 g).
10 R = 33%

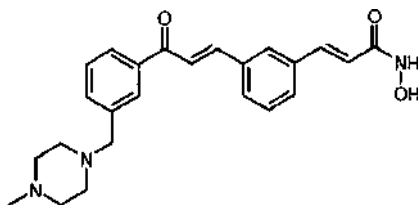
ETAPA B

15 **[0092]** Una mezcla de (E)-3-(3-((E)-3-[3-cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilato de *tert*-butilo (160 mg, 0,34 mmol) y TFA (1 ml) en DCM (5 ml) se agitó a TA durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se suspendió en DCM (4 ml). Se añadieron HOBT (56 mg, 0,41 mmol), EDC (76 mg, 0,39 mmol), TEA (47 ml, 0,34 mmol) y NH₂OTHP (48 mg, 0,41 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. El DCM se retiró y el residuo se purificó por dos cromatografías en columna sucesivas (eluyente: DCM/Me-OH/NH₄OH 98:2:0,2) y después con éter de petróleo/EtOAc/TEA de 1:1:0,1 a 1:4:0,2). El producto resultante se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con HCl/Et₂O durante 4 h. El precipitado se filtró y se aclaró con DCM y Et₂O para dar clorhidrato de (E)-3-(3-((E)-3-[3-cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (0,047 g).
20 R = 30%

LC-MS: Método A, tr = 1,58; (ES+) MH+: 426,11
25 ¹H RMN (DMSO-d₆ + TFA) δ (ppm): 10,53 (s a, 1 H), 8,07-8,22 (m, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,86 - 7,93 (m, 1 H), 7,73 - 7,86 (m, 1 H), 7,63 - 7,73 (m, 2 H), 7,58 (dd, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 7,38 (t, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 3,97 - 4,11 (m, 2 H), 3,39 - 3,65 (m, 2 H), 3,03 - 3,35 (m, 4 H), 2,84 (d, 3 H).

Ejemplo 5: (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida

30 **[0093]**

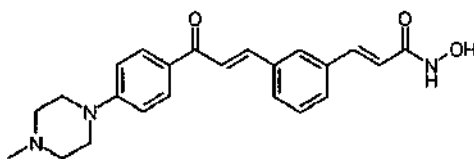


35 **[0094]** El producto se obtuvo partiendo de 1-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-etanona (preparada como se ha descrito en la Preparación 4) y (E)-3-(3-formil-fenil)-acrilato de *tert*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 1) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. El compuesto del título se purificó por LC-MS preparativa y se obtuvo en forma de su sal bis-trifluoroacetato.

LC-MS: Método B, tr = 1,71 ; (ES+) MH+: 406,24
40 ¹H RMN (DMSO-d₆, 353K + TFA) δ (ppm): 8,12- 8,18 (m, 1 H), 8,09 (dt, 1 H), 7,98-8,05 (m, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,82 (dt, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,71 (dt, 1 H), 7,64 (dt, 1 H), 7,59 (t, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,50 (t, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,22 - 3,41 (m, 4 H), 2,88 - 3,05 (m, 4 H), 2,79 (s, 3 H).

Ejemplo 6: (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida

45 **[0095]**



50 ETAPA A

[0096] Una mezcla de (E)-3-(3-formil-fenil)-acrilato de *tert*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 1, 425 mg, 1,83 mmol), 1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona (400 mg, 1,83 mmol) y KOH (202 mg, 3,6 mmol) en EtOH (5 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a TA durante 6 h. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se filtró.

El sólido se disolvió en DCM (4 ml) y TFA (2 ml) y la solución se agitó a TA durante una noche. Después, el disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se trituró con *i*-Pr₂O para dar ácido (E)-3-(3-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrílico en forma de su sal trifluoroacetato (0,360 g). El compuesto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

ETAPA B

[0097] Una mezcla de trifluoroacetato del ácido (E)-3-(3-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrílico (como se ha obtenido en la ETAPA A, 150 mg), HOBT (65 mg, 0,47 mmol), EDC (90 mg, 0,47 mmol), TEA (0,166 ml, 1,19 mmol) y NH₂OTHP (46 mg, 0,40 mmol) en THF (5 ml) y DMF (1 ml) se agitó a TA durante una noche y después se repartió entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: de EtOAc a EtOAc/MeOH 9:1). Las fracciones recogidas dieron 70 mg de un polvo de color amarillo que se disolvió en DCM y se trató con HCl/Et₂O durante 2 h. El precipitado se filtró y se trituró con MeOH/H₂O para dar clorhidrato de (E)-N-hidroxi-3-(3-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida (35 mg).

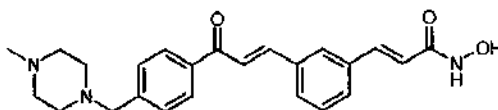
10

15

LC-MS: Método C, tr = 1,36; (ES+) MH⁺: 392,31

¹H RMN (DMSO-d₆ + TFA) δ (ppm): 10,36 (s a, 1 H), 8,12 (d, 2 H), 8,10 (s a, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,44 - 7,58 (m, 2 H), 7,12 (d, 2 H), 6,58 (d, 1 H), 4,14 (d, 2 H), 3,53 (d, 2 H), 3,04 - 3,32 (m, 4 H), 2,85 (s, 3 H).

20

Ejemplo 7: (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida**[0098]**

25

ETAPA A

[0099] Una mezcla de (E)-3-(3-formil-fenil)-acrilato de *tert*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 1, 209 mg, 0,90 mmol), 1-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-etanona (preparada como se ha descrito en la Preparación 5, 194 mg, 0,83 mmol) y KOH 1,7 M (0,512 ml) en EtOH (10 ml) se agitó a 0-4 °C durante una noche y después se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. La mezcla en bruto se purificó mediante una columna cromatográfica (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 97:3:0,1) para dar (E)-3-(3-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilato de *tert*-butilo (0,148 g).

30

35

R = 40%

ETAPA B

[0100] Se agitó (E)-3-(3-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilato de *tert*-butilo (148 mg, 0,33 mmol) en una mezcla de TFA (0,50 ml) y DCM (1 ml) a TA durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (3 ml) y DMF (1 ml). Se añadieron HOBT (81 mg, 0,6 mmol), EDC (115 mg, 0,59 mmol), TEA (0,167 ml, 1,2 mmol) y NH₂OTHP (70 mg, 0,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. El DCM se retiró y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95:5:0,1) y el producto resultante se disolvió en DCM y se trató con HCl/Et₂O durante 3 h. El precipitado se filtró, cristalizó en *i*-PrOH y después se trituró en MeOH para dar bis-clorhidrato de (E)-N-hidroxi-3-(3-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida (54 mg).

40

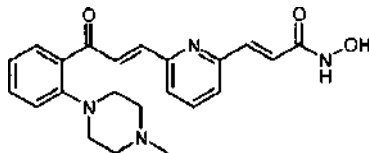
45

R = 34%

LC-MS: Método A, tr = 1,23; (ES+) MH⁺: 406,24

¹H RMN (DMSO-d₆ 353K) δ (ppm): 8,13 (m, 2 H), 7,99 - 8,08 (m, 1 H), 7,84 - 7,93 (m, 1 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,69 (m, 2 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,50 (t, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 4,05 (s, 2 H), 3,22 - 3,49 (m, 4 H), 2,96-3,21 (m, 4 H), 2,78 (s, 3 H).

50

Ejemplo 8: (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida**[0101]**

5

ETAPA A

[0102] Una solución de (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 7, 200 mg, 0,86 mmol), 1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona (preparada como se ha descrito en la Preparación 2, 187 mg, 0,86 mmol) y KOH 1,7 M (0,504 ml) en THF (10 ml) se agitó a TA durante una noche y después se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH de 97:3:0,2 a 96:4:0,2) para dar (E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (0,240 g).
R = 64%

15

ETAPA B

[0103] Se agitó (E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (240 mg, 0,55 mmol) en una mezcla de TFA (1 ml) y DCM (4 ml) a TA durante 8 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en DMF (15 ml). Se añadieron HOBt (150 mg, 1,11 mmol), EDC (212 mg, 1,11 mmol) y TEA (0,231 ml, 1,66 mmol) y la solución resultante se agitó durante 10 min. Se añadió NH₂OTHP (77,8 mg, 0,665 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 7 h. Se añadió más cantidad de NH₂OTHP (7,78 mg, 0,067 mmol) y la solución se agitó a TA durante una noche y después se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se lavó dos veces con DCM y las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH de 97:3:0,2 a 95:5:0,2). El producto resultante se disolvió en DCM y se trató con Et₂O/HCl durante 4 h. El precipitado se filtró y se liofilizó para dar bis-clorhidrato de (E)-N-hidroxi-3-(6-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida (40 mg).
R = 15%

25

30

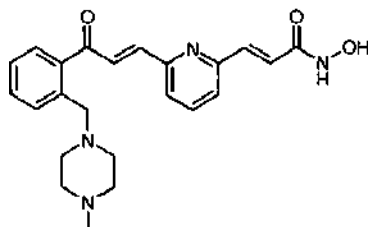
LC-MS: Método A, tr = 1,30; (ES+) MH⁺: 393,18

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,92 (s a, 1 H), 10,58 (s a, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,95 (t, 1 H), 7,74 - 7,81 (m, 1 H), 7,47 - 7,70 (m, 5 H), 7,29 - 7,37 (m, 1 H), 7,24 (t, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 3,30 - 3,55 (m, 4 H), 3,12 - 3,30 (m, 2 H), 2,82 - 3,01 (m, 2 H), 2,58 (d, 3 H).

35

Ejemplo 9: (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il - metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida**[0104]**

40



ETAPA A

[0105] Una solución de 1-[2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-etanona (preparada como se ha descrito en la Preparación 3, 110 mg, 0,47 mmol) en THF (4 ml) se le añadió gota a gota durante 30 min a una solución agitada de (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (descrito en la Preparación 7, 110 mg, 0,47 mmol) y KOH 1,7 M (0,276 ml) en THF (10 ml) enfriado a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después a TA durante una noche. La solución se repartió entre agua y EtOAc y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0,1) para dar (E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (0,135 g).
R = 64%

50

ETAPA B

5 **[0106]** Se agitó (E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (135 mg, 0,30 mmol) en una mezcla de TFA (0,456 ml) y DCM (1 ml) a TA durante 4 h. Los disolventes se evaporaron a sequedad y el residuo se disolvió en DCM (4 ml) y TEA (0,581 ml, 4,18 mmol). Se añadieron EDC (145 mg, 0,756 mmol), HOBT (103 mg, 0,76 mmol) y NH₂OTHP (66,7 mg, 0,570 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM:MeOH:NH₄OH 93:7:0,1) y el producto resultante se disolvió en DCM y se trató con HCl/Et₂O durante 1,5 h. El precipitado se filtró, se trituró con *i*-PrOH y se purificó por LC-MS preparativa para dar tris-trifluoroacetato de (E)-N-hidroxi-3-(6-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida (36 mg).

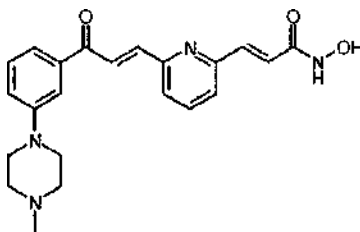
10 R = 16%

LC-MS: Método A, tr = 1,44; (ES+) MH⁺: 407,20

15 ¹H RMN (DMSO-d₆ + TFA) δ (ppm): 10,92 (s a, 1 H), 9,47 (s a, 1 H), 7,92 (t, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,41 - 7,68 (m, 7 H), 7,30 (d, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 3,75 (s a, 2 H), 3,24 - 3,40 (m, 2 H), 2,73 - 3,00 (m, 4 H), 2,71 (s, 3 H), 2,30 - 2,45 (m, 2 H).

Ejemplo 10: (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida

20 **[0107]**



25 Una solución de 1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona (137 mg, 0,63 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota durante 30 min a una solución agitada de (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (descrito en la Preparación 7, 146 mg, 0,63 mmol) y KOH 1,7 M (370 ml) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después a TA durante una noche. La solución se repartió entre agua y EtOAc y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0,1) para dar (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (0,188 g) en forma de un sólido de color naranja.

30 R = 69%

ETAPA B

35 **[0108]** Se agitó (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (188 mg, 0,434 mmol) en una mezcla de TFA (1,5 ml) y DCM (3 ml) a TA durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a sequedad y el residuo se disolvió en DCM (4 ml) y TEA (0,800 ml, 5,80 mmol). Se añadieron EDC (198 mg, 1,03 mmol), HOBT (140 mg, 1,04 mmol) y NH₂OTHP (100 mg, 0,854 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM:MeOH:NH₄OH 97:3:0,1) y el producto resultante se disolvió en DCM y se trató con HCl/Et₂O durante 2 h. El precipitado se filtró, se trituró con *i*-PrOH y se purificó por LC-MS preparativa para dar 27 mg de la sal bis-trifluoroacetato de (E)-N-hidroxi-3-(6-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida.

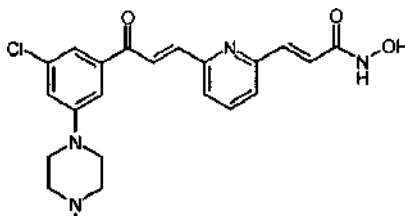
40 R = 10%

45 LC-MS: Método A, tr = 1,22; (ES+) MH⁺: 393,25

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,94 (s a, 1 H), 9,80 (s a, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,96 (t, 1 H), 7,91 (dd, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,55 - 7,67 (m, 3 H), 7,51 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,37 (dd, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 3,90 - 4,12 (m, 2 H), 3,43 - 3,64 (m, 2 H), 3,14 - 3,33 (m, 2 H), 2,98 - 3,12 (m, 2 H), 2,89 (s, 3 H).

Ejemplo 11: (E)-3-(6-((E)-3-[3-Cloro-5-(4-metil - piperazin-1-il) - fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida**[0109]**

5



ETAPA A

10 **[0110]** Una mezcla de clorhidrato de 1-[3-cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona (descrito en la Preparación 6, 216 mg, 0,75 mmol), (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (descrito en la Preparación 7, 174 mg, 0,75 mmol) y KOH 1,7 M (0,88 ml) en THF (10 ml) se agitó a TA durante una noche y después se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2) para dar (E)-3-(6-((E)-3-[3-cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (0,193 g) en forma de un aceite de color pardo. R = 55%

ETAPA B

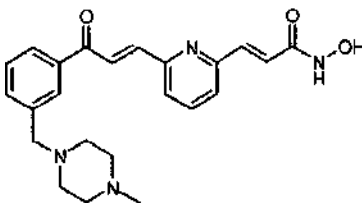
20 **[0111]** Se agitó (E)-3-(6-((E)-3-[3-cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (193 mg, 0,413 mmol) en una mezcla de TFA (0,954 ml) y DCM (5 ml) a TA durante una noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en DMF (5 ml). Se añadieron EDC (216 mg, 1,13 mmol), HOBT-H₂O (170 mg, 1,13 mmol), TEA (236 ml, 1,70 mmol) y NH₂OTHP (79,5 mg, 0,678 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y DCM. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 97:3:0,2) y el producto resultante se disolvió en DCM y se trató con HCl/Et₂O durante 2 h. El precipitado se filtró y se aclaró con DCM y Et₂O para dar (E)-3-(6-((E)-3-[3-cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida en forma de su sal bis-clorhidrato (0,134 g). R = 65%

25 LC-MS: Método B, tr = 2,12; (ES+) MH⁺: 427,18

30 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,26 (s a, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,93 - 8,06 (m, 2 H), 7,64 - 7,79 (m, 2 H), 7,50 - 7,61 (m, 3 H), 7,39 (t, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 3,90 - 4,18 (m, 2 H), 3,37 - 3,57 (m, 2 H), 3,29 (t, 2 H), 3,03 - 3,23 (m, 2 H), 2,80 (d, 3 H).

Ejemplo 12: (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il - metil) - fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida**[0112]**

40



ETAPA A

45 **[0113]** Una mezcla de 1-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-etanona (preparada como se ha descrito en la Preparación 4, 200 mg, 0,85 mmol), (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (descrito en la Preparación 7, 200 mg, 0,85 mmol) y KOH 1,7 M (0,504 ml) en THF (10 ml) se agitó a TA durante una noche y después se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 97:3:0,2) para dar (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (0,300 g). R = 78%

50

ETAPA B

[0114] Se agitó (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,671 mmol) en una mezcla de TFA (1 ml) y DCM (4 ml) a TA durante 5 h. Se añadió más cantidad de TFA (1 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en DMF (15 ml). Se añadieron EDC (256 mg, 1,33 mmol), HOBT (181 mg, 1,34 mmol) y TEA (0,280 ml, 2,01 mmol). Después de 10 min, se añadió NH₂OHP (94,1 mg, 0,804 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA. Se añadió en dos porciones más cantidad de NH₂OHP (63 mg, 0,54 mmol) durante 24 h y después la solución resultante se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM y las capas orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM:MeOH:NH₄OH de 97:3:0,2 a 96:4:0,2) y el producto resultante se disolvió en DCM y se trató con HCl/Et₂O durante 4 h. El precipitado se filtró, se aclaró con DCM y se purificó por LC-MS preparativa para dar (E)-N-hidroxi-3-(6-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida en forma de su sal tris-trifluoroacetato (30 mg).

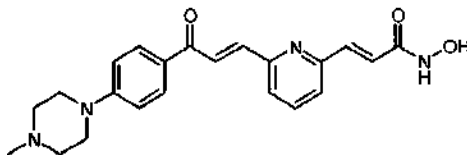
R = 6%

LC-MS: Método B, tr = 1,51; (ES+) MH⁺: 407,21

¹H RMN (DMSO-d₆ + TFA) δ (ppm): 8,15 (d, 1 H), 8,06 - 8,14 (m, 2 H), 7,96 (t, 1 H), 7,83 - 7,93 (m, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,60 - 7,74 (m, 3 H), 7,55 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,05 - 3,99 (m, 8 H), 2,81 (s, 3 H).

Ejemplo 13: (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida

[0115]



ETAPA A

[0116] Se añadió gota a gota KOH 1,7 M (0,580 ml) a una mezcla agitada de 1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona (215 mg, 0,987 mmol) y (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 7, 229 mg, 0,987 mmol) en 15 ml de EtOH a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 8 h. La suspensión se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 10:4:0,2) para dar una mezcla (0,34 g) de (E)-3-(6-(1-hidroxi-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propil)-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo y (E)-3-(6-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo. La mezcla se disolvió en DCM (10 ml) y TFA (2 ml) y la solución resultante se agitó a TA durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en THF (10 ml) y KOH 1,7 M (2,64 ml). La solución se agitó a TA durante 1 h y después se acidificó con HCl/Et₂O y se evaporó al vacío. El sólido resultante se lavó con agua y se filtró para dar bis-clorhidrato del ácido (E)-3-(6-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrílico (0,14 g). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ETAPA B

[0117] Una mezcla de bis-clorhidrato del ácido (E)-3-(6-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrílico (como se ha obtenido en la ETAPA A, 140 mg), EDC (118 mg, 0,62 mmol) HOBT (100 mg, 0,62 mmol), TEA (0,258 ml, 1,86 mmol) y NH₂OHP (44 mg, 0,37 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante 6 h.

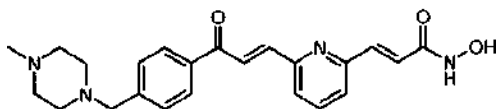
[0118] La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y DCM. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 96:4:0,2). El producto se disolvió en DCM y se trató con HCl/Et₂O durante 2 h. El precipitado se filtró y se aclaró con DCM y Et₂O para dar bis-clorhidrato de (E)-N-hidroxi-3-(6-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida (68 mg).

LC-MS: Método A, tr = 1,13; (ES+) MH⁺: 393,25

¹H RMN (DMSO-d₆, 353K + TFA) δ (ppm): 7,99-8,15(m, 3 H), 7,90 (t, 1 H), 7,74-7,81 (m, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,02 - 7,18 (m, 3 H), 3,75 (s a, 4 H), 3,34 (s a, 4 H), 2,84 (s, 3 H).

Ejemplo 14: (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[4-(4-metil - piperazin-1-il - metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida**[0119]**

5



ETAPA A

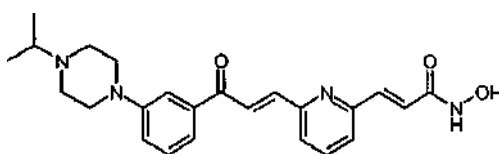
10 **[0120]** Una solución de 1-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-etanona (preparada como se ha descrito en la Preparación 5, 189 mg, 0,815 mmol) en THF (8 ml) se añadió gota a gota durante 30 min a una solución agitada de (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 7, 190 mg, 0,815 mmol) y KOH 1,7 M (0,48 ml) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después a TA durante una noche. La solución se repartió entre agua y EtOAc y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 96:4:0,1) para dar (E)-3-(6-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (0,245 g) R = 67%

ETAPA B

20 **[0121]** Se agitó (E)-3-(6-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (245 mg, 0,548 mmol) en una mezcla de TFA (3 ml) y DCM (10 ml) a TA durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (6 ml) y TEA (1,1 ml, 8,14 mmol). Se añadieron EDC (283 mg, 1,47 mmol), HOBT (200 mg, 1,48 mmol) y NH₂OTHP (86,6 mg, 0,74 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM:MeOH:NH₄OH 96:4:0,1) y el producto resultante se disolvió en DCM y se trató con HCl/Et₂O durante 3 h. El precipitado se filtró, se aclaró con DCM y se purificó por LC-MS preparativa para dar (E)-N-hidroxi-3-(6-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida en forma de su sal tris-trifluoroacetato (14 mg). R = 4%

LC-MS: Método A, tr = 1,07; (ES+) MH⁺: 407,26¹H RMN (DMSO-d₆ + TFA) δ (ppm): 8,16 (d, 1 H), 8,13 (m, 2 H), 7,85 - 8,00 (m, 2 H), 7,72 (d, 1 H), 7,48 - 7,68 (m, 4 H), 7,06 (d, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 2,88 - 3,55 (m, 8 H), 2,81 (s, 3 H).

35 **Ejemplo 15: (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[3-(4-isopropil - piperazin-1-il) - fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida**

[0122]

40

ETAPA A

45 **[0123]** Una solución de (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 7, 250 mg, 1,07 mmol), 1-[3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona (preparada como se ha descrito en la Preparación 13, 263 mg, 1,07 mmol) y KOH 1,7 M (0,630 ml) en THF (10 ml) se agitó a TA durante una noche y después se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se aclaró con EtOAc y las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 99:1:0,2) para dar (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (255 mg). R = 52%

50

ETAPA B

55 **[0124]** Una mezcla de (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,54 mmol) y TFA (0,83 ml) en DCM (5 ml) se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con *i*-Pr₂O y Et₂O. El sólido resultante se disolvió en DCM (7 ml) y se añadieron TEA (0,37 ml,

2,7 mmol), HOBT (146 mg, 1,08 mmol), EDC (207 mg, 1,08 mmol) y NH₂OTHP (69 mg, 0,59 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 8 h y después se añadió más cantidad de NH₂OTHP (6 mg). Después de agitar a TA durante una noche, la mezcla se repartió entre agua y DCM y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 96:4:0,2). El producto resultante se disolvió en DCM y se trató con Et₂O/HCl durante 2 h. El precipitado se retiró por filtración y se purificó por LC-MS preparativa para dar el compuesto del título en forma de su sal trifluoroacetato (15 mg).

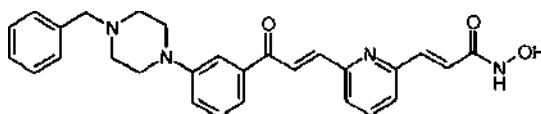
R = 4%

LC-MS: Método A, tr = 1,28; (ES+) MH⁺: 421,1

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,93 (s a, 1H), 9,47 (s a, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45-7,67 (m, 4H), 7,37 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,81 -4,17 (m, 2H), 3,40-3,65 (m, 3H), 3,13-3,36 (m, 2H), 2,87-3,16 (m, 2H), 1,31 (d, 6H).

Ejemplo 16: (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida

[0125]



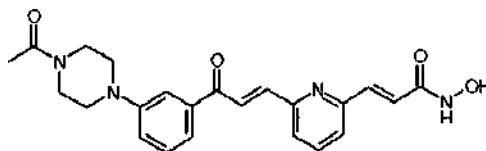
El compuesto del título se obtuvo partiendo de 1-[3-(4-bencil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona (documento US2005/130989) y (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 7) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15. El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal clorhidrato.

LC-MS: Método A, tr = 1,62; (ES+) MH⁺: 469,12

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,96 (s a, 1H), 10,54 (s a, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,42-7,66 (m, 10H), 7,33 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,42 (d, 2H), 3,79-4,10 (m, 2H), 3,33-3,45 (m, 2H), 3,05-3,29 (m, 4H).

Ejemplo 17: (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida

[0126]



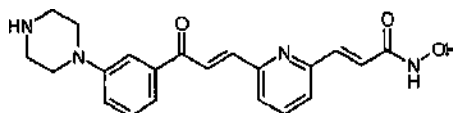
El compuesto del título se obtuvo partiendo de 1-[3-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona (preparada como se ha descrito en la Preparación 15) y (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 7) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15. El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal clorhidrato.

LC-MS: Método B, tr = 2,11; (ES+) MH⁺: 421,10

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,12 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54-7,66 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,49-3,77 (m, 4H), 3,14-3,36 (m, 4H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 18: (E)-N-Hidroxi-3-{6-[(E)-3-oxo-3-(3-piperazin-1-il-fenil)-propenil]-piridin-2-il}-acrilamida

[0127]



ETAPA A

[0128] Una mezcla de 4-(3-acetil-fenil)-piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (documento WO 2006/94840, 335 mg, 1,10 mmol), (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 7, 257 mg, 1,10 mmol) y KOH 1,7 M (0,776 ml) en THF (20 ml) se agitó a TA durante una noche y después se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc de 9:1 a 8:2) para dar (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-BOC-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-pro-penil)-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (320 mg).

R = 56%

ETAPA B

[0129] Una mezcla de (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-BOC-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (320 mg, 0,62 mmol) y TFA (2,5 ml) en DCM (7 ml) se agitó a TA durante 1 h. Todos los volátiles se retiraron al vacío y el residuo (130 mg) se suspendió en DCM (15 ml) y TEA (0,200 ml 1,43 mmol). Se añadió BOC₂O (100 mg, 0,46 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se repartió entre ácido cítrico al 5% y DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El ácido (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-BOC-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrílico en bruto (100 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ETAPA C

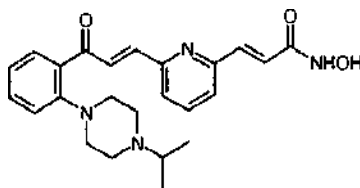
[0130] Una mezcla de ácido (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-BOC-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrílico (compuesto en bruto de la ETAPA B, 100 mg), HOBT (58 mg, 0,43 mmol), EDC (82 mg, 0,43 mmol), TEA (0,180 ml, 1,29 mmol) y NH₂OTHP (20 mg, 0,17 mmol) se agitó a TA durante 7 h y después se repartió entre salmuera y DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/EtOAc de 7:3 a 6:4). El producto resultante se disolvió en DCM y se trató con Et₂O/HCl durante 2 h. El precipitado se retiró por filtración y se cristalizó en MeOH e *i*-Pr₂O para dar el compuesto del título en forma de su sal clorhidrato (7,5 mg).

LC-MS: Método B, tr = 1,70; (ES+) MH+: 379,11

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,94 (s, 1H), 8,97 (s a, 1H), 9,05 (s a, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57-7,67 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,40-3,55 (m, 4H), 3,26 (s a, 4H).

Ejemplo 19: (E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida

[0131]



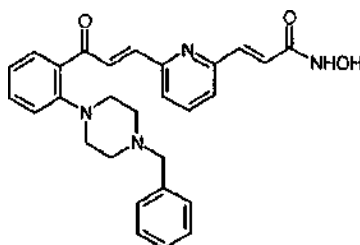
El compuesto del título se obtuvo partiendo de 1-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona (preparada de acuerdo con la Preparación 12) y (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 7) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15. El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal clorhidrato.

LC-MS: Método A, tr = 1,34; (ES+) MH+: 421,15

¹H RMN (DMSO-d₆+Na₂CO₃) δ (ppm): 9,76-11,48 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,55-7,73 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,02-3,74 (m, 7H), 2,62-3,03 (m, 2H), 0,95 (d, 6H).

Ejemplo 20: (E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-Bencil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida

[0132]

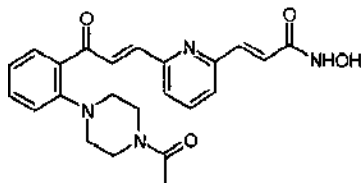


El compuesto del título se obtuvo partiendo de clorhidrato de 1-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona (preparado como se ha descrito en la Preparación 12) y (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 7) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15. El exceso de ácido clorhídrico se neutralizó *in situ* con KOH 1,7 M (ETAPA A). El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal clorhidrato.

LC-MS: Método A, tr = 1,50; (ES+) MH+: 469,12

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,96 (s a, 2H), 7,95 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,49-7,64 (m, 3H), 7,27-7,42 (m, 6H), 7,17-7,28 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,10 (d, 2H), 3,14-3,53 (m, 6H), 2,76-3,02 (m, 2H).

Ejemplo 21: (E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida
[0133]



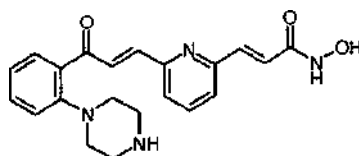
5 El compuesto del título se obtuvo partiendo de 1-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil]-etanona (preparada como se ha descrito en la Preparación 14) y (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 7) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15. El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal clorhidrato.

LC-MS: Método A, tr = 1,54; (ES+) MH+: 421,05

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,06 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,45-7,69 (m, 5H), 7,25 (d, 1H), 7,13-7,22 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,25-3,59 (m, 4H), 2,70-3,12 (m, 4H), 1,93 (s, 3H).

15 **Ejemplo 22: (E)-N-Hidroxi-3-{6-[(E)-3-oxo-3-(2-piperazin-1-il-fenil)-propenil]-piridin-2-il}-acrilamida**

[0134]



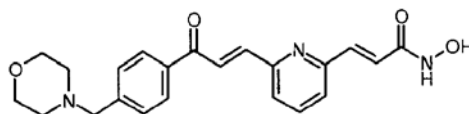
20 El compuesto del título se obtuvo partiendo de 4-(2-acetil-fenil)-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (documento WO 2005/40109) y (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 7) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18. El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal clorhidrato.

LC-MS: Método A, tr = 1,30; (ES+) MH+: 379,1

25 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,87 (s, 1H), 9,14 (s a, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,58 (s, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,17-7,27 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,10-3,36 (m, 4H), 2,81-3,11 (m, 4H).

30 **Ejemplo 23: (E)-N-Hidroxi-3-{6-[(E)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-3-oxo-propenil]-piridin-2-il}-acrilamida**

[0135]



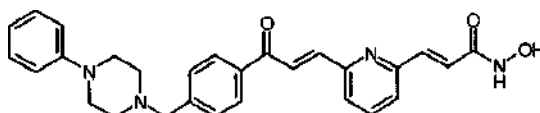
35 El compuesto del título se obtuvo partiendo de 1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-etanona (preparada como se ha descrito en la Preparación 9) y (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 7) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15. Se usaron DMF y DCM como disolventes en la ETAPA B. El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal clorhidrato.

LC-MS: Método A, tr = 1,13; (ES+) MH+: 394,11

40 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,34 (s a, 1H), 10,99 (s a, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 7,96 (t, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,45 (s a, 2H), 3,65-4,06 (m, 2H), 3,63-4,15 (m, 2H), 2,94-3,52 (m, 2H), 2,91-3,47 (m, 2H).

45 **Ejemplo 24: (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-oxo-3-[4-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida**

[0136]



El compuesto del título se obtuvo partiendo de 1-[4-(4-fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-etanona (preparada como se ha descrito en la Preparación 8) y (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 7), siguiendo el procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 15. La Etapa B se realizó en una mezcla de

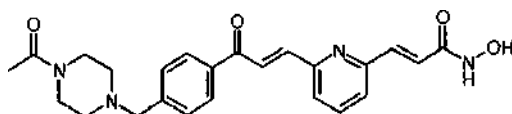
DMF y DCM. El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal clorhidrato.

LC-MS: Método A, tr = 1,52; (ES+) MH+: 469,06

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,95 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,17-8,29 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 7,97 (t, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,75-7,85 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,20-7,35 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,93-7,03 (m, 2H), 6,75-6,91 (m, 1H), 4,54 (s a, 2H), 3,67-3,97 (m, 2H), 3,15-3,54 (m, 4H), 2,96-3,13 (m, 2H).

Ejemplo 25: (E)-3-(6-((E)-3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida

[0137]



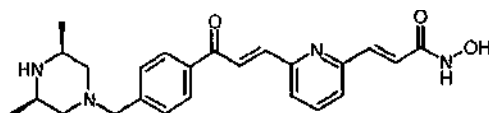
El compuesto del título se obtuvo partiendo de 1-[4-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-etanona (preparada como se ha descrito en la Preparación 11) y (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 7), siguiendo el procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 15. El compuesto del título se purificó por LC-MS preparativa y se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato.

LC-MS: Método A, tr = 1,09; (ES+) MH+: 435,10

¹H RMN (MeOD, 333K) δ (ppm): 8,18 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,61-7,69 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 6,68-7,25 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,61-3,97 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 4H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 26: (E)-3-(6-((E)-3-[4-(*cis*-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida

[0138]



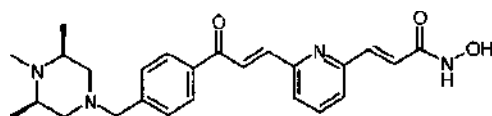
El compuesto del título se obtuvo partiendo de 1-[4-(*cis*-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-etanona (preparada como se ha descrito en la Preparación 10) y (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 7), siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15. El compuesto del título se purificó por LC-MS preparativa y se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato.

LC-MS: Método B, tr = 1,55; (ES+) MH+: 421,13

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,16 (d, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,96 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45-7,61 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,15-3,45 (m, 2H), 2,81-3,12 (m, 2H), 1,83-2,22 (m, 2H), 1,17 (d, 6H).

Ejemplo 27: (E)-3-(6-((E)-3-[4-(*cis*-3,4,5-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida

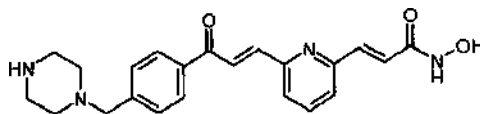
[0139]



El compuesto del título se obtuvo partiendo de 1-[4-(*cis*-3,4,5-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-etanona (preparada de acuerdo con la Preparación 16) y (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *terc*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 7), siguiendo el procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 15. El compuesto del título se purificó por LC-MS preparativa y se obtuvo en forma de su sal trifluoroacetato.

LC-MS: Método A, tr = 1,09; (ES+) MH+: 435,17

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,91 (s a, 1H), 8,94 (s a, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,96 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,47-7,61 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 3,70 (s a, 2H), 3,34 (s a, 2H), 2,93-3,13 (m, 2H), 2,83 (s a, 3H), 1,99-2,32 (m, 2H), 1,26 (d, 6H).

Ejemplo 28: (E)-N-Hidroxi-3-{6-[(E)-3-oxo-3-(4-piperazin-1-ilmetil)-propenil]-piridin-2-il}-acrilamida**[0140]**

5

El compuesto del título se obtuvo partiendo de 4-(4-acetil-bencil)-piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (documento WO 2007/113249) y (E)-3-(6-formil-piridin-2-il)-acrilato de *tert*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 7), siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 18. El compuesto del título se obtuvo en forma de su sal clorhidrato.

10

LC-MS: Método B, tr = 1,42; (ES+) MH⁺: 393,13

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,88 (s a, 1H), 9,79 (s a, 1H), 8,07-8,28 (m, 3H), 7,97 (dd, 1H), 7,86-7,96 (m, 3H), 7,74 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,41 -3,67 (m, 4H), 3,09-3,91 (m, 4H).

15

[0141] Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera análoga:

- (E)-3-(3-((E)-3-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[3-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-((E)-3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[2-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[3-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[2-(4-Fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[3-(4-Fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[4-(4-Fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-Fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-Fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[2-(4-Bencil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[4-(4-Bencil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-((E)-3-[4-(4-Bencil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[2-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[3-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[4-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-oxo-3-[2-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-fenil]-propenil)-fenil)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-oxo-3-[3-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-fenil]-propenil)-fenil)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-oxo-3-[4-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-fenil]-propenil)-fenil)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-oxo-3-[2-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-fenil]-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-oxo-3-[3-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-fenil]-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-oxo-3-[4-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-fenil]-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-oxo-3-[2-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-propenil)-fenil)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-oxo-3-[3-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-propenil)-fenil)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-oxo-3-[4-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-propenil)-fenil)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-oxo-3-[2-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-oxo-3-[3-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[2-((3R,5S)-4-Acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[3-((3R,5S)-4-Acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[4-((3R,5S)-4-Acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-((E)-3-[2-((3R,5S)-4-Acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-((E)-3-[3-((3R,5S)-4-Acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-((E)-3-[4-((3R,5S)-4-Acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[2-((3R,5S)-4-Acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[3-((3R,5S)-4-Acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[4-((3R,5S)-4-Acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;

60

- (E)-3-(6-((E)-3-[2-((3R,5S)-4-Acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-((E)-3-[3-((3R,5S)-4-Acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 5 (E)-3-(6-((E)-3-[4-((3R,5S)-4-Acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-(2-morfolin-4-il-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-(3-morfolin-4-il-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil)-acrilamida;
 10 (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-(2-morfolin-4-il-fenil)-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-(3-morfolin-4-il-fenil)-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-(2-morfolin-4-ilmetil-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil)-acrilamida;
 15 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-3-oxo-propenil]-fenil)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-(2-morfolin-4-ilmetil-fenil)-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-acrilamida.

[0142] Como alternativa, los siguientes compuestos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente partiendo de los derivados de piperazina protegidos con N-Boc.

[0143] El grupo Boc se escinde en la etapa final junto con el grupo THP en HCl/éter en las mismas condiciones que se han descrito anteriormente:

- (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-oxo-3-(2-piperazin-1-il-fenil)-propenil]-fenil)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-oxo-3-(3-piperazin-1-il-fenil)-propenil]-fenil)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-oxo-3-(4-piperazin-1-il-fenil)-propenil]-fenil)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-oxo-3-(4-piperazin-1-il-fenil)-propenil]-piridin-2-il)-acrilamida;
 25 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-oxo-3-(2-piperazin-1-ilmetil-fenil)-propenil]-fenil)-acrilamida
 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-oxo-3-(3-piperazin-1-ilmetil-fenil)-propenil]-fenil)-acrilamida
 30 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-oxo-3-(4-piperazin-1-ilmetil-fenil)-propenil]-fenil)-acrilamida
 (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-oxo-3-(2-piperazin-1-ilmetil-fenil)-propenil]-piridin-2-il)-acrilamida;
 (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-oxo-3-(3-piperazin-1-ilmetil-fenil)-propenil]-piridin-2-il)-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[2-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil]-fenil)-N-hidroxi-acrilamida
 35 (E)-3-(3-((E)-3-[3-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil]-fenil)-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-(3-((E)-3-[4-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil]-fenil)-N-hidroxi-acrilamida
 (E)-3-(6-((E)-3-[2-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-((E)-3-[3-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-((E)-3-[4-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 40 (E)-3-(3-((E)-3-[2-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil]-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[3-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil]-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(3-((E)-3-[4-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil]-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-((E)-3-[2-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(6-((E)-3-[3-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil]-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida.
 45

2. ENSAYOS BIOLÓGICOS

Métodos y resultados

2.1 Ensayo de acetilación de histonas

[0144] Para evaluar la capacidad de los compuestos para modificar los niveles de acetilación de histonas, se realizó un estudio de dosis-respuesta usando la línea celular K562 (derivada de linfoma humano). En resumen, las células se incubaron con el compuesto durante 3 horas, después se fijaron con formaldehído al 1% en PBS y se permeabilizaron con una solución que contenía Triton X-100 al 0,1% en PBS. Después de lavar, las células se preincubaron con suero de cabra al 10% en PBS durante 30 min a 4 °C, se expusieron durante 1 h a TA a un anticuerpo monoclonal contra histonas acetiladas y después se incubaron durante 1 h con un anticuerpo secundario conjugado con FITC. Los niveles de acetilación de histona se midieron por citofluorometría (FACS) (Ronzoni, S. et al. Cytometry A. 2005, 66, 52-61).

[0145] Los compuestos de la presente invención mostraron una actividad inhibitoria de histona desacetilasa excelente (calculada sobre el aumento en acetilación) a bajas concentraciones nanomolares.

2.2 Ensayo de inhibición enzimática de HDAC

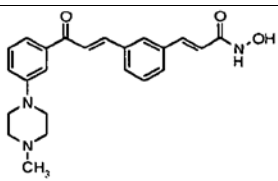
[0146] La actividad *in vitro* de inhibidores de HDAC se evaluó por medio de un ensayo bioquímico usando un Kit

BIOMOL, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Biomolecular Research Laborator). En resumen, se diluyeron 15 μl de una fracción nuclear diluida 30 veces de células Hela, hasta 50 μl con el tampón de ensayo que contenía el inhibidor de HDAC y el sustrato (lisina con amino acetilado en la cadena lateral) a una concentración de 200 μM . Las muestras se incubaron durante 15 min a TA y después se expusieron al revelador (10 min a TA). En esta última etapa, se produjo un fluoróforo, cuya fluorescencia se midió usando una longitud de onda de excitación de 355 nm y una emisión a 460 nm. El valor de CI_{50} se calcula usando el Software GraphPad.

[0147] Los resultados obtenidos se ilustran en la siguiente tabla. Los inhibidores de HDAC de referencia marcados con (*) son los desvelados en la solicitud de patente WO2006/037761.

[0148] Como es evidente por la comparación con los inhibidores de HDAC de referencia de la técnica anterior, los compuestos de la invención mostraron un aumento significativo de actividad.

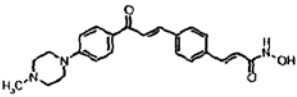
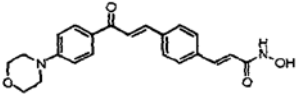
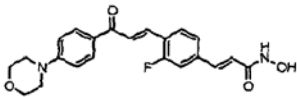
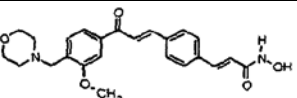
Tabla:

Ejemplo Nº	Estructura	Actividad CI_{50} [μM]
3		0,020

(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Actividad CI_{50} [μ M]
5		0,024
6		0,027
7		0,017
8		0,033
9		0,053
10		0,032
11		0,029
12		0,056
13		0,0145
14		0,0407
Ref (*) MC1646		0,0853
Ref (*) MC1653		1,3749
Ref (*) MC1661		0,1302
Ref (*) MC1670		0,3892
Ref (*) MC1672		1,457

(continuación)

Ejemplo N°	Estructura	Actividad CI_{50} [μ M]
Ref (*) 59		1,995
Ref (*) 41		1,3598
Ref (*) 29		2,8404
Ref (*) 48		0,0733

2.3 Crecimiento celular: ensayo de MTT

5 **[0149]** El ensayo de MTT [bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazolil)-2,5-difeniltetrazolio] es un ensayo colorimétrico capaz de medir la viabilidad y proliferación celular, basándose en la capacidad de las células de metabolizar la sal de tetrazolio para formar cristales de formazán por medio de una deshidrogenasa mitocondrial. Las células en fase de crecimiento exponencial se exponen a los inhibidores. La actividad de la deshidrogenasa mitocondrial y la cantidad de sales de formazán producidas son proporcionales al número de células supervivientes. La cantidad de formazán producida se sigue por espectrofotometría UV-vis. Se incubaron células K562 durante 72 horas con diferentes

10 concentraciones de los inhibidores. Se añadieron 5 mg/ml de MTT en PBS a diferentes puntos de tiempo y la solución se incubó durante 3-4 horas a 37 °C. Después se retiró el sobrenadante y los cristales de formazán se disolvieron en una mezcla de DMSO y EtOH absoluto (1:1, v:v) y la solución se analizó con un espectrofotómetro a una longitud de onda comprendida entre 550 y 570 nm. El valor de CI_{50} se calcula usando el Software GraphPad.

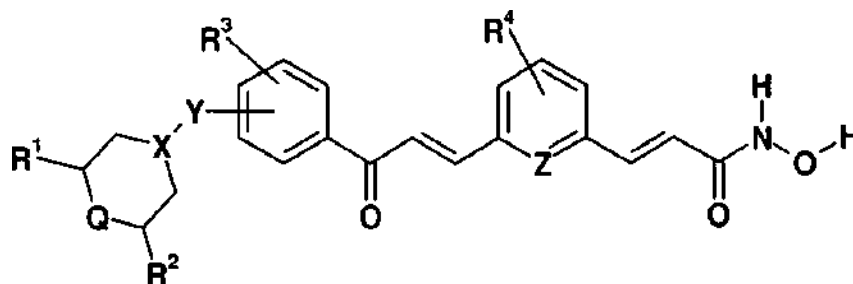
15 2.4 Ciclo celular y apoptosis

[0150] Se trataron células K562 o HT29 con cantidades crecientes de inhibidores de HDAC para evaluar la respuesta biológica. Para establecer el efecto de los inhibidores de HDAC sobre el ciclo celular y la apoptosis, las células se fijaron en EtOH al 70% durante 30 minutos, se resuspendieron en yoduro de propidio (PI: 50 μ g/ml) con

20 RNAsa añadida (250 μ g/ml) y se incubaron durante 24 h a TA. Las muestras se analizaron usando un Citómetro FACScan (Beckton Dickinson). Los compuestos ensayados pudieron determinar una clara modificación del ciclo celular e inducir la apoptosis según se evaluó por análisis sub-G1.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



5

(I)

en la que:

- 10 **Q** es un enlace, CH₂, NR⁵ u oxígeno;
X es CH o nitrógeno;
Y es un enlace, CH₂, oxígeno o NR⁶;
Z es CH o nitrógeno;
15 **R**¹, **R**² son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
R³, **R**⁴ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;
R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (CO)**R**⁷, fenilo o bencilo;
R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o bencilo;
20 **R**⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo, OR⁸ o NR⁹R¹⁰;
R⁸ es alquilo C₂-C₆;
R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo;
R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o bencilo;

25 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- 30 **Q** es un enlace, CH₂, NR⁵ u oxígeno;
X es CH o nitrógeno;
Y es un enlace o CH₂;
Z es CH o nitrógeno;
R¹, **R**² son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₄;
R³, **R**⁴ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;
35 **R**⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, (CO)**R**⁷, fenilo o bencilo;
R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, fenilo, bencilo, OR⁸ o NR⁹R¹⁰;
R⁸ es alquilo C₂-C₄;
R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, fenilo o bencilo;
40 **R**¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o bencilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- 45 **Q** es un enlace, CH₂, NR⁵ u oxígeno;
X es CH o nitrógeno;
Y es un enlace o CH₂;
Z es CH o nitrógeno;
50 **R**¹, **R**² son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₂;
R³, **R**⁴ son, independientemente, hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃ o haloalcoxi C₁-C₂;
R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂, (CO)**R**⁷, fenilo o bencilo;
R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂, fenilo, bencilo, OR⁸ o NR⁹R¹⁰;
R⁸ es alquilo C₂-C₄;
55 **R**⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂, fenilo o bencilo;
R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂ o bencilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

5 **Q** es NR⁵ u oxígeno;

X es nitrógeno;

Y es un enlace o CH₂;

Z es CH o nitrógeno;

R¹, **R**² son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₂;

10 **R**³, **R**⁴ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o (CO)CH₃;

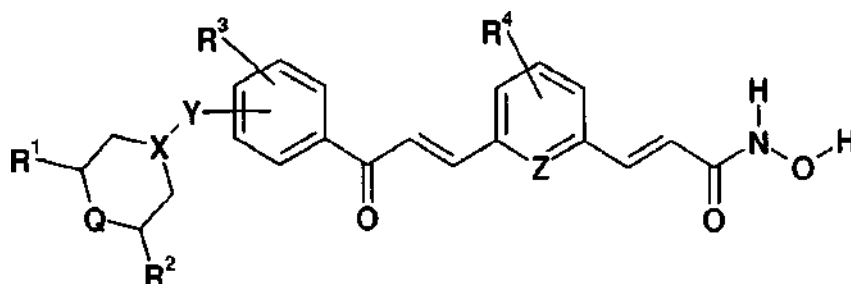
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados entre:

- (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida;
- (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida;
- 20 (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida;
- (E)-3-(3-((E)-3-[3-Cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida;
- (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida;
- (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-acrilamida;
- 25 (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;
- (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;
- (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;
- (E)-3-(6-((E)-3-[3-Cloro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;
- 30 (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;
- (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;
- (E)-3-(3-((E)-3-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(3-((E)-3-[3-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(3-((E)-3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
- 35 (E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(6-((E)-3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(3-((E)-3-[2-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(3-((E)-3-[3-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
- 40 (E)-3-(3-((E)-3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(6-((E)-3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(3-((E)-3-[2-(4-Fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
- 45 (E)-3-(3-((E)-3-[3-(4-Fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(3-((E)-3-[4-(4-Fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-Fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-Fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(6-((E)-3-[4-(4-Fenil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- 50 (E)-3-(3-((E)-3-[2-(4-Bencil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(3-((E)-3-[3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(3-((E)-3-[4-(4-Bencil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-Bencil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- 55 (E)-3-(6-((E)-3-[4-(4-Bencil-piperazin-1-il)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(3-((E)-3-[2-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(3-((E)-3-[3-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(3-((E)-3-[4-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(6-((E)-3-[2-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- 60 (E)-3-(6-((E)-3-[3-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-3-(6-((E)-3-[4-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-oxo-propenil)-piridin-2-il)-N-hidroxi-acrilamida;
- (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-oxo-3-[2-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-fenil]-propenil)-fenil)-acrilamida;
- (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-oxo-3-[3-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-fenil]-propenil)-fenil)-acrilamida;
- (E)-N-Hidroxi-3-(3-((E)-3-oxo-3-[4-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-fenil]-propenil)-fenil)-acrilamida;
- 65 (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-oxo-3-[2-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-fenil]-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;
- (E)-N-Hidroxi-3-(6-((E)-3-oxo-3-[3-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-fenil]-propenil)-piridin-2-il)-acrilamida;

6. Compuestos de fórmula (I)



5 (I)

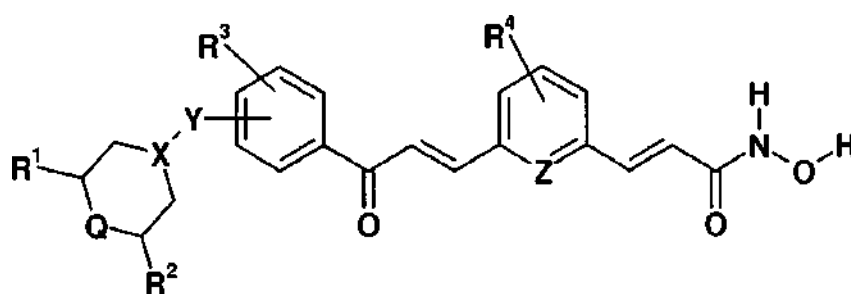
en la que:

- 10 **Q** es un enlace, CH₂, NR⁵ u oxígeno;
X es CH o nitrógeno;
Y es un enlace, CH₂, oxígeno o NR⁶;
Z es CH o nitrógeno;
R¹, **R**² son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
R³, **R**⁴ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o haloalcoxi
15 C₁-C₆;
R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (CO)**R**⁷, fenilo o bencilo;
R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o bencilo;
R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo, OR⁸ o NR⁹R¹⁰;
R⁸ es alquilo C₂-C₆;
R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo;
R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o bencilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
para su uso en terapia.

25 **7.** Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades ligada a la desregulación de la actividad de histona desacetilasa.

30 **8.** Composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos de fórmula (I)



35 (I)

en la que:

- 40 **Q** es un enlace, CH₂, NR⁵ u oxígeno;
X es CH o nitrógeno;
Y es un enlace, CH₂, oxígeno o NR⁶;
Z es CH o nitrógeno;
R¹, **R**² son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
R³, **R**⁴ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o haloalcoxi
45 C₁-C₆;
R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (CO)**R**⁷, fenilo o bencilo;
R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o bencilo;
R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo, OR⁸ o NR⁹R¹⁰;
R⁸ es alquilo C₂-C₆;

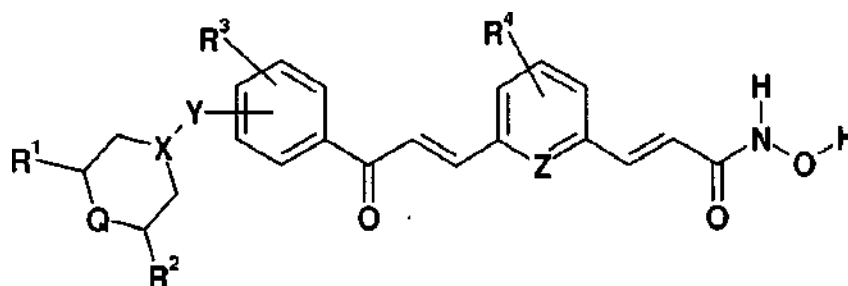
R^9 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo;
 R^{10} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o bencilo;

5 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
 junto con excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables.

9. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el compuesto de fórmula (I) está presente junto con un principio activo adicional.

10 10. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el principio activo adicional es un agente antitumoral.

11. Uso de uno o más compuestos de fórmula (I)



15

(I)

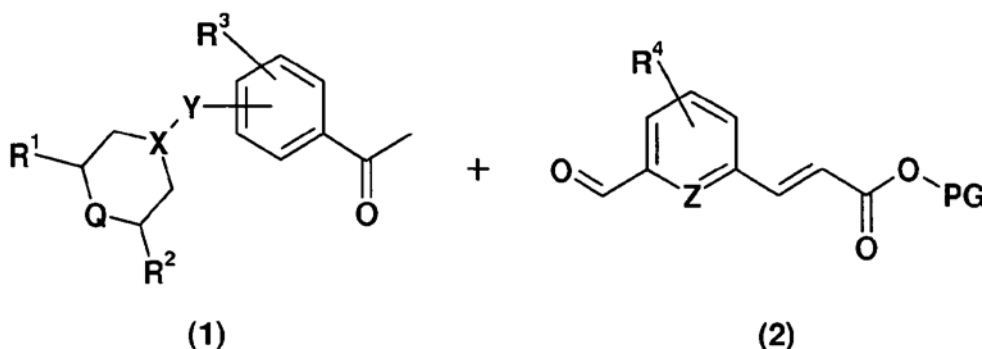
en la que:

- 20 Q es un enlace, CH₂, NR⁵ u oxígeno;
 X es CH o nitrógeno;
 Y es un enlace, CH₂, oxígeno o NR⁶;
 Z es CH o nitrógeno;
 25 R^1, R^2 son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
 R^3, R^4 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;
 R^5 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, (CO)R⁷, fenilo o bencilo;
 R^6 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o bencilo;
 30 R^7 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo, OR⁸ o NR⁹R¹⁰;
 R^8 es alquilo C₂-C₆;
 R^9 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo;
 R^{10} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o bencilo;

35 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades ligadas a la desregulación de la actividad de histona desacetilasa.

40 12. Proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) como se ha definido en las reivindicaciones 1-6, que comprende:

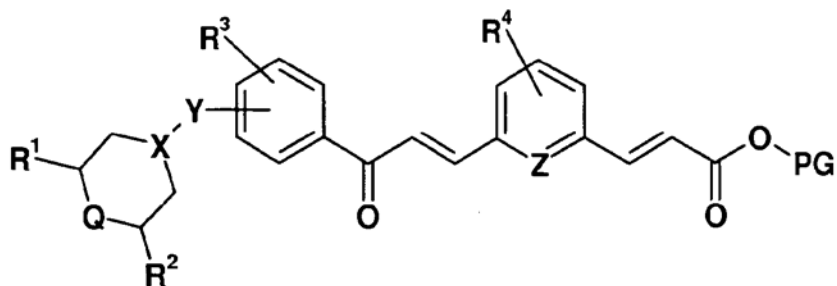
(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1) con un compuesto de fórmula (2)



(1)

(2)

donde Q, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ son como se han definido en la reivindicación 1 y PG es un grupo protector, obteniendo el compuesto correspondiente de fórmula (3)



(3)

5

(ii) retirar el grupo PG del compuesto de fórmula (3),

(iii) tratar el producto de la etapa (ii) con una hidroxilamina protegida

10 (iv) retirar el grupo protector de hidroxilamina del producto de la etapa (iii), obteniendo de esta manera el compuesto de fórmula (I).