

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 766**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2006 E 06717188 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1863811**

54 Título: **Derivados de [1,2-a]piridina: preparación y aplicaciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

**21.03.2005 US 663265 P**

**18.01.2006 US 759544 P**

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

**24.06.2014**

73 Titular/es:

**MEI PHARMA, INC. (100.0%)**  
**11975 El Camino Real, Suite 101**  
**San Diego, CA 92130, US**

72 Inventor/es:

**LEE, KEN CHI LIK y**  
**SUN, ERIC T.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 470 766 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

Derivados de [1,2-a]piridina: preparación y aplicaciones farmacéuticas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos hidroxamato que son inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC). Más concretamente, la presente invención se refiere a compuestos que contienen imidazo[1,2-a]piridina y a métodos para su preparación. Estos compuestos pueden ser útiles como medicamentos para el tratamiento de trastornos proliferativos así como de otras enfermedades que implican, están relacionadas con, o están asociadas con enzimas que tienen actividades histona desacetilasa (HDAC).

**Antecedentes de la invención**

10 La arquitectura de la cromatina local es reconocida generalmente como un factor importante en la regulación de la expresión génica. La arquitectura de la cromatina, un complejo de proteína-ADN, está fuertemente influida por modificaciones post-traduccionales de las histonas que son los componentes de la proteína. La acetilación reversible de las histonas es un componente clave en la regulación de la expresión génica mediante la alteración de la accesibilidad de los factores de transcripción al ADN. En general, el incremento de los niveles de acetilación de  
15 histonas está asociado con el incremento de la actividad transcripcional, mientras que la disminución de los niveles de acetilación está asociada con la represión de la expresión génica [Wade P.A. Hum. Mol. Genet. 10, 693-698 (2001), De Ruijter A. J. M. et al, Biochem. J., 370, 737-749 (2003)]. En células normales, las histona desacetilasas (HDAC) y la histona acetil transferasa controlan juntas el nivel de acetilación de las histonas para mantener un equilibrio. La inhibición de las HDAC da como resultado la acumulación de histonas acetiladas, que da como  
20 resultado una variedad de respuestas celulares dependientes del tipo celular, tales como la apoptosis, la necrosis, la diferenciación, la supervivencia celular, la inhibición de la proliferación y la citostasis.

Los inhibidores de HDAC se han estudiado por sus efectos terapéuticos sobre células cancerosas. Por ejemplo, el ácido suberoilánilido hidroxámico (SAHA) es un potente inductor de la diferenciación y/o la apoptosis en líneas celulares de eritroleucemia, vejiga, y mieloma murinas [Richon V.M. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 5705-5708  
25 (1996), Richon V.M. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 3003-3007 (1998)]. Se ha demostrado que el SAHA suprime el crecimiento de células de próstata *in vitro* e *in vivo* [Butler L. M. et al, Cancer Res. 60, 5165-5170 (2000)]. Otros inhibidores de HDAC que se han estudiado ampliamente para determinar sus actividades anticancerosas son tricostatina A (TSA) y trapoxina B [Yoshida M. et al, J. Biol. Chem., 265, 17174 (1990), Kijima M. et al, J. Biol. Chem., 268, 22429 (1993)]. La tricostatina A es un inhibidor reversible de HDAC de mamífero. La trapoxina B es un tetrapéptido cíclico, que es un inhibidor irreversible de HDAC de mamífero. Sin embargo, debido a la inestabilidad *in vivo* de estos compuestos son menos deseables como fármacos anticancerosos. Recientemente, se han vuelto asequibles para la evaluación clínica otros inhibidores de HDAC de molécula pequeña [documento US 6.552.065]. Se han referido compuestos inhibidores de HDAC adicionales en la bibliografía [Bouchain G. et al, J. Med. Chem., 46, 820-830 (2003)] y patentes [documentos WO 03/066579A2, WO 01/38322 A1]. La actividad *in vivo* de tales  
35 inhibidores se puede verificar directamente por medio de su capacidad para incrementar la cantidad de histonas desacetiladas en la muestra biológica. Se ha informado de que los inhibidores de HDAC interfieren en los procesos neurodegenerativos, por ejemplo, los inhibidores de HDAC detienen la neurodegeneración dependiente de poliglutamina [Nature, 413(6857): 739-43, 18 de Octubre de 2001]. Además, también se sabe que los inhibidores de HDAC inhiben la producción de citoquinas tales como TNF, IFN, IL-1 que se sabe que están implicadas en enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario. [ J. Biol. Chem. 1990; 265(18): 10230-10237; Science, 1998; 281: 1001-1005; Dinarello C.A. y Moldawer L. L. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. 2ª Edición, Amergen Inc., 2000].

P.A. Marx et al. (Journal of National Cancer Institute, 2000, 92 (15), 1210 a 1216) describen inhibidores de histona desacetilasa que son inductores de la diferenciación o la apoptosis de células transformadas.

45 N. Paris et al. (Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51 (6), 1505 a 1529) y documento WO 2004/082638 A2 describen también inhibidores de histona desacetilasa.

Sin embargo, existe todavía la necesidad de proporcionar inhibidores de HDAC adicionales que esperaríamos que tuvieran propiedades farmacéuticas mejoradas, útiles en el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, enfermedades neurodegenerativas, trastornos que implican angiogénesis y trastornos inflamatorios y/o del sistema  
50 inmunitario.

El compuesto ácido m-carboxi-cinámico-ácido bishidroxámico (CBHA) es un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC) basado en ácido hidroxámico. Se ha demostrado que CBHA induce muerte celular apoptótica de líneas celulares de neuroblastoma tales como LAI-55n, KCN-69n, y SK-N-ER. (Marks, P. A.; Richon, V. M.; Rifkind, R. A.; J. Natl. Cancer Inst. 2000, 92(15), 1210-1216).

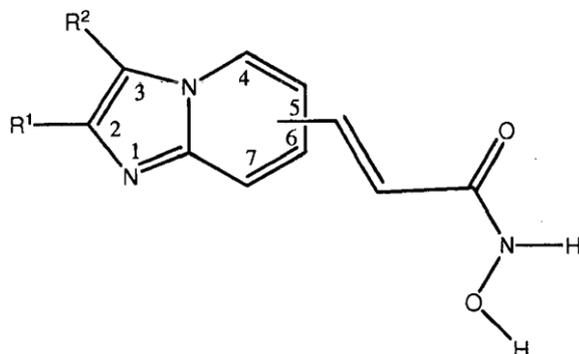
55 De este modo, un problema técnico de la presente invención se puede observar en el suministro de inhibidores de

histona desacetilasa alternativos, preferiblemente mejorados, en comparación con CBHA.

**Compendio de la invención**

La presente invención está caracterizada por la materia sujeto de las reivindicaciones independientes.

De acuerdo con la presente invención se proporciona un compuesto de la presente invención de fórmula (1c):



**Fórmula 1c**

5

en donde:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>, arilo y CO<sub>2</sub>H;

R<sup>2</sup> es L en el que L es  $-(CR^{20}R^{21})_m-(C_2^2R^{23})_n-(CR^{24}R^{25})_o-NR^{26}R^{27}$ ;

en donde

10 cada uno de R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>; o

R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> cuando se toman juntos pueden formar un grupo de fórmula =O o =S, y/o

R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> cuando se toman juntos pueden formar un grupo de fórmula =O o =S, y/o

R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> cuando se toman juntos pueden formar un grupo de fórmula =O o =S;

15 cada uno de R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>, heteroalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>, cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>, cicloalquil(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y G, o

R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo que puede estar opcionalmente sustituido;

20 en donde los sustituyentes opcionales sobre el heterocicloalquilo se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo y bencilo.

en donde los sustituyentes opcionales sobre el arilo se seleccionan del grupo que consiste en H, metoxi, metilendioxi, y piperidinilo.

m, n y o son cada uno números enteros que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

25 G es un grupo de fórmula:



en donde

L<sup>3</sup> es alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

W<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en -OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, y -C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>.

30 R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>, alquínilo C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>, heteroalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>, hidroxí, e hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>.

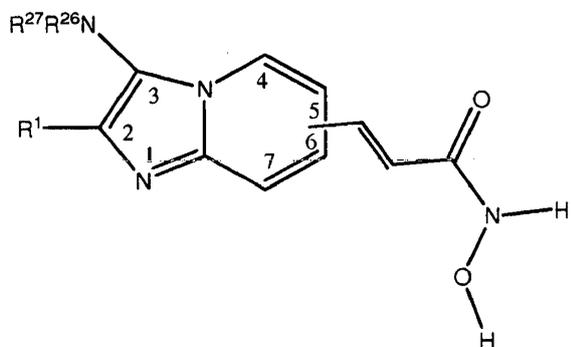
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida de la presente invención el enlace doble se une a la posición 5 o 6 del anillo, preferiblemente a la posición 6 del anillo, del compuesto.

En una realización preferida de la presente invención  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_4$ .

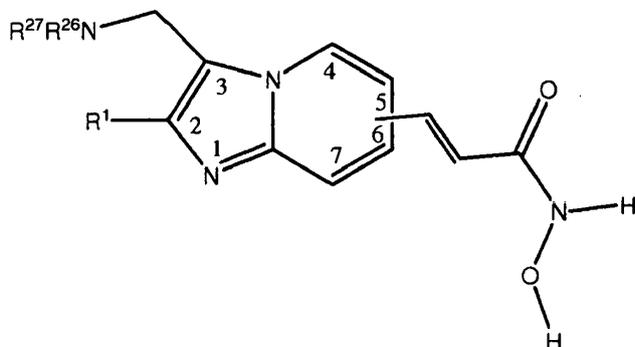
- 5 En una realización preferida de la presente invención  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, 2-carboxi-etilo, propilo, isopropilo, 2,2-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, 2,4,4-trimetil-pentilo, hexilo, 2-fenil-etilo, fenilo y 4-fluoro-fenilo.

En una realización preferida de la presente invención el compuesto tiene la fórmula



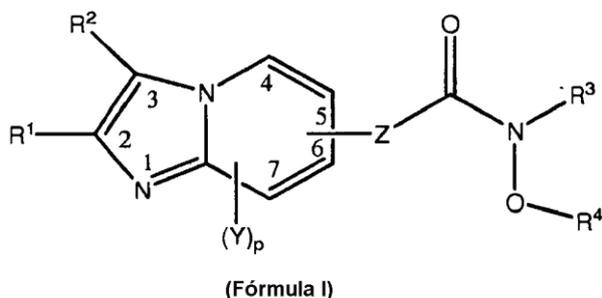
en donde  $R^1$ ,  $R^{26}$  y  $R^{27}$  se definen como antes.

- 10 En una realización preferida de la presente invención el compuesto tiene la fórmula:



en donde  $R^1$ ,  $R^{26}$ , y  $R^{27}$  se definen como antes.

Los compuestos especificados en las reivindicaciones están basados en el grupo de compuestos de fórmula (I):



- 15 en donde:

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalqueno, cicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alquenoiloxi, alquinoiloxi, cicloalquiloiloxi, heterocicloalquiloiloxi, ariloiloxi, heteroariloiloxi, arilalquiloiloxi, feniloiloxi, bencilo, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfonilamino,

20

-COOH, -COR<sup>5</sup>, -COOR<sup>5</sup>, -CONHR<sup>5</sup>, -NHCOR<sup>5</sup>, -NHCOOR<sup>5</sup>, -NHCONHR<sup>5</sup>, C(=NOH)R<sup>5</sup>, -alquilNCOR<sup>5</sup>,

alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinito, arilsulfonilo, arilsulfinito, aminosulfonilo, SR<sup>6</sup> y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

o R<sup>1</sup> = L;

5 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, fenoxi, benciloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, -COOH, -COR<sup>5</sup>, -COOR<sup>5</sup>, -CONHR<sup>5</sup>, -NHCOR<sup>5</sup>, -NHCOOR<sup>5</sup>, -NHCONHR<sup>5</sup>, C(=NOH)R<sup>5</sup>,

10 -alquilNCOR<sup>5</sup>, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinito, arilsulfonilo, arilsulfinito, aminosulfonilo, SR<sup>6</sup> y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

o R<sup>2</sup> = L;

15 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

20 cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalcoxilo, cicloalqueniloxi, heterocicloalquiloxi, heterocicloalqueniloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquiloxilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, -COOH-C(O)OR<sup>6</sup>,

25 -COR<sup>6</sup>, -SH, -SR<sup>7</sup>, -O<sup>7</sup>, acilo y -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

30 cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

35 cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

cada R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

p es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, y 3;

40 L se selecciona del grupo que consiste en:

a) Cy-L<sup>1</sup>-W-

b) Cy-L<sup>1</sup>-WL<sup>2</sup>-;

c) Cy-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-W-;

d) L<sup>1</sup>-WL<sup>2</sup>-;

45 e) Cy-L<sup>1</sup>-;

f) R<sup>12</sup>-W<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>-W-; y

g) -(CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>)<sub>m</sub>-(CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)<sub>n</sub>-(CR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>)<sub>o</sub>-NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>;

en donde

Cy se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>, aminoalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi y heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

L<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

- 5 L<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

k es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>10</sup>)-, -C(O)N(R<sup>10</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)-, -N(R<sup>10</sup>)C(O)-, -N(R<sup>10</sup>)SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)-, -C(O)N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)- y

- 10 -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)C(O)-;

W<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>10</sup>)-, -C(O)N(R<sup>10</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)-, -N(R<sup>10</sup>)C(O)-, -N(R<sup>10</sup>)SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)-, -C(O)N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)- y -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)C(O)-;

Cada R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno,

- 15 -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalqueno, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo, alquenoiloxi, alquinoiloxi, cicloalquiloiloxi, heterocicloalquiloiloxi, ariloxi, arilalquiloiloxi, fenoxi, benciloxi heteroariloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, -COOH,

- 20 -C(O)OR<sup>5</sup>, -COR<sup>5</sup>, -SH, -SR<sup>6</sup>, -O<sup>6</sup> y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o

R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> cuando se toman juntos pueden formar un grupo de fórmula = O o = S, y/o

R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> cuando se toman juntos pueden formar un grupo de fórmula = O o = S, y/o

- 25 R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> cuando se toman juntos pueden formar un grupo de fórmula = O o = S;

Cada R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalqueno, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alquenoiloxi, alquinoiloxi, cicloalquiloiloxi, heterocicloalquiloiloxi, ariloxi, arilalquiloiloxi, heteroariloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxi, benciloxi, COOH, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, SR<sup>5</sup>, acilo y G, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o

- 30 R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> cuando se toman juntos pueden formar un grupo de fórmula = O o = S, y/o
- 35 R<sup>26</sup> y R<sup>21</sup> cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

m, n y o son cada uno números enteros que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

G es un grupo de fórmula:



- 40 en donde

L<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

W<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>12</sup>C(O)-, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>12</sup>C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> y -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>;

- 45 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

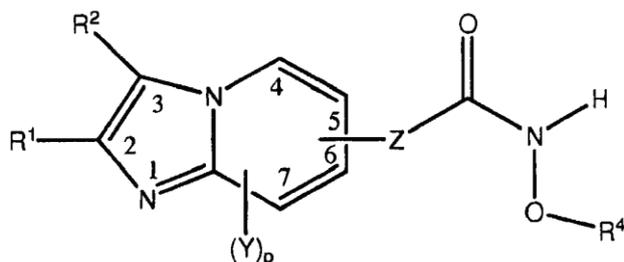
heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, heterocicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y acilo cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, fenoxi, benciloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, -COOH, -COR<sup>5</sup>, -COOR<sup>5</sup>, -CONHR<sup>5</sup>, -NHCOR<sup>5</sup>, -NHCOOR<sup>5</sup>, -NHCONHR<sup>5</sup>, C(=NOH)R<sup>5</sup>, -alquilNCOR<sup>5</sup>, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminosulfonilo, SR<sup>6</sup> y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

Z se selecciona entre -CH<sub>2</sub>-, -CH-, CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

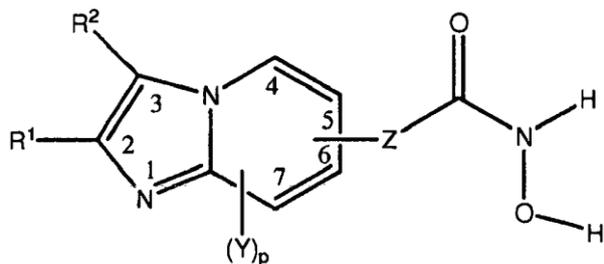
15 Un género adecuado de compuestos hidroxámicos es aquel en el que R<sup>3</sup> es H:



Fórmula (Ia)

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, Y, p y Z se han descrito anteriormente.

Otro grupo de compuestos útiles son aquellos en donde que tanto R<sup>3</sup> como R<sup>4</sup> son H:



Fórmula (Ib)

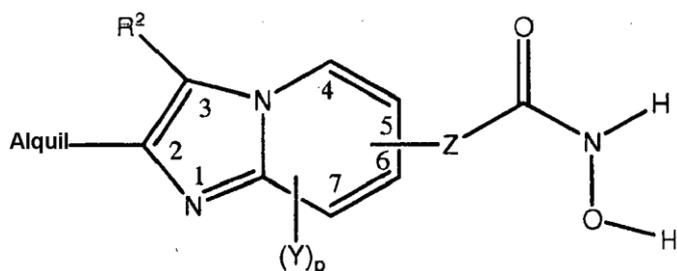
20 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y, p y Z se han descrito anteriormente.

Como con cualquier grupo de compuestos estructuralmente relacionados que poseen una utilidad concreta, se prefieren ciertos grupos para los compuestos de la Fórmula (I), (Ia) y (Ib) en su aplicación de uso final.

R<sup>1</sup> se pueden seleccionar del grupo que consiste en H, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo, heteroalquilo, haloalquilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, cicloalquilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido como se indicó anteriormente.

En una realización, R<sup>1</sup> es preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, incluso más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de los valores específicos de alquilo son metilo, etilo, 2-carboxi-etilo, propilo, isopropilo, 2,2-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, 2,4,4-trimetil-pentilo, y hexilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

30 En consecuencia, los compuestos como se especifica en las reivindicaciones se basan en el grupo de compuestos de fórmula (II).



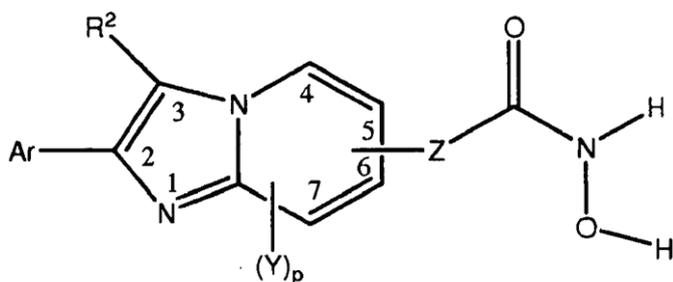
Fórmula (II)

en donde  $R^2$ , Y, p y Z se definen como antes para la fórmula (I).

5  $R^1$  puede ser arilalquilo. El grupo arilalquilo puede ser de cualquier tipo adecuado. En general la porción arílica del grupo arilalquilo es un radical arilo monocíclico o bicíclico tal como fenilo o naftilo. La porción alquílica es generalmente alquilo  $C_1-C_{10}$ , más generalmente alquilo  $C_1-C_6$ . Los ejemplos de los radicales arilalquilo específicos incluyen fenilhexilo, fenilpentilo, fenilbutilo, fenilpropilo, feniletilo y fenilmetilo. En cada uno de estos grupos el grupo arilo o alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente.

$R^1$  puede ser Ar, en donde Ar es arilo o heteroarilo. En una forma el arilo es un anillo monocíclico o bicíclico o un heteroarilo monocíclico o bicíclico.

10 Por lo tanto, los compuestos como se especifican en las reivindicaciones se basan en el grupo de compuestos de la fórmula (III).

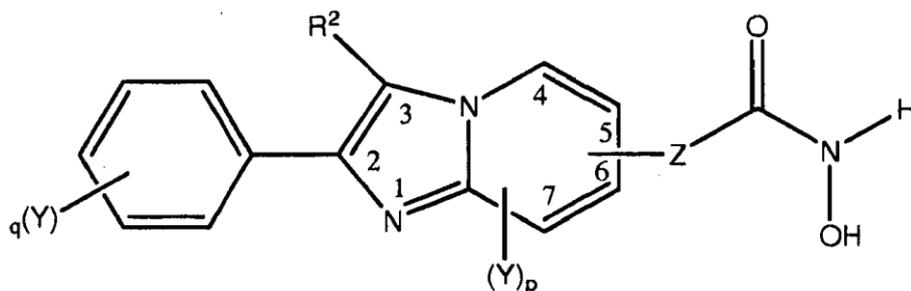


Fórmula (III)

en donde Ar es arilo o heteroarilo y  $R^2$ , Y, p y Z se definen como antes para la fórmula (I).

Cuando Ar es arilo, los ejemplos de arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo, indenilo, antraceno y fenantrenilo.

15 Ar puede ser fenilo que conduce a compuestos de la fórmula (IIIa)



Fórmula (IIIa)

en donde  $R^2$ , Y, p y Z se definen como antes para la fórmula (I) y q es un número entero de 0 a 5.

20  $R^1$  puede ser heteroarilo. Los ejemplos de los heteroarilo adecuados que se pueden utilizar incluyen tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinolina, carbazol, fenantridina, acridina,

fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, isoxazol, furazano, fenoxazina, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5-, u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, o 5-isoquinolinilo, 1-, 2-, o 3-indolilo, y 2-, o 3-tienilo.

Si R<sup>1</sup> es alquilo o heteroalquilo, en ese caso no puede estar sustituido por un radical cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo.

5 Los valores específicos de R<sup>1</sup> puede ser: H; metilo; carboxilo, (piridin-2-il)metilo; (piridin-3-il)metilo; etilo; 2-hidroxi-etilo; 2-(piridin-2-il)etilo; 2-(piridin-3-il)etilo; 2-fenil-etilo; 2-carboxi-etilo; 2-(morfolin-4-il)-etilo; 2-(piperidin-1-il)-etilo; 2-(pirrolidin-1-il)-etilo; 2-dietilaminoetilo; propilo; isopropilo, 2,3-di-hidroxi-propilo; 3-hidroxi-propilo; 3-metoxi-propilo; 3-isopropoxi-propilo; 2,2-dimetil-propilo; 3-dimetilamino-propilo; 3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilo; 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo; 3-(morfolin-4-il)-propilo; 3-(imidazol-1-il)-propilo; 3-(4-metil-piperidin-1-il)-propilo; 3-(pirrolidin-1-il)-propilo; 10 butilo, 4-dimetilamino-butilo; 5-hidroxi-pentilo; alilo; fenilo, 4-fluoro-fenilo, bencilo; 3,4,5-trimetoxibencilo 2,2-dimetilbutilo; 2-metilpropilo; 2-metilbutilo; norbornil-1-metilo; biciclo[3,3,0]octano-3-metilo, pentilo, 2,4,4-trimetilpentilo, y hexilo.

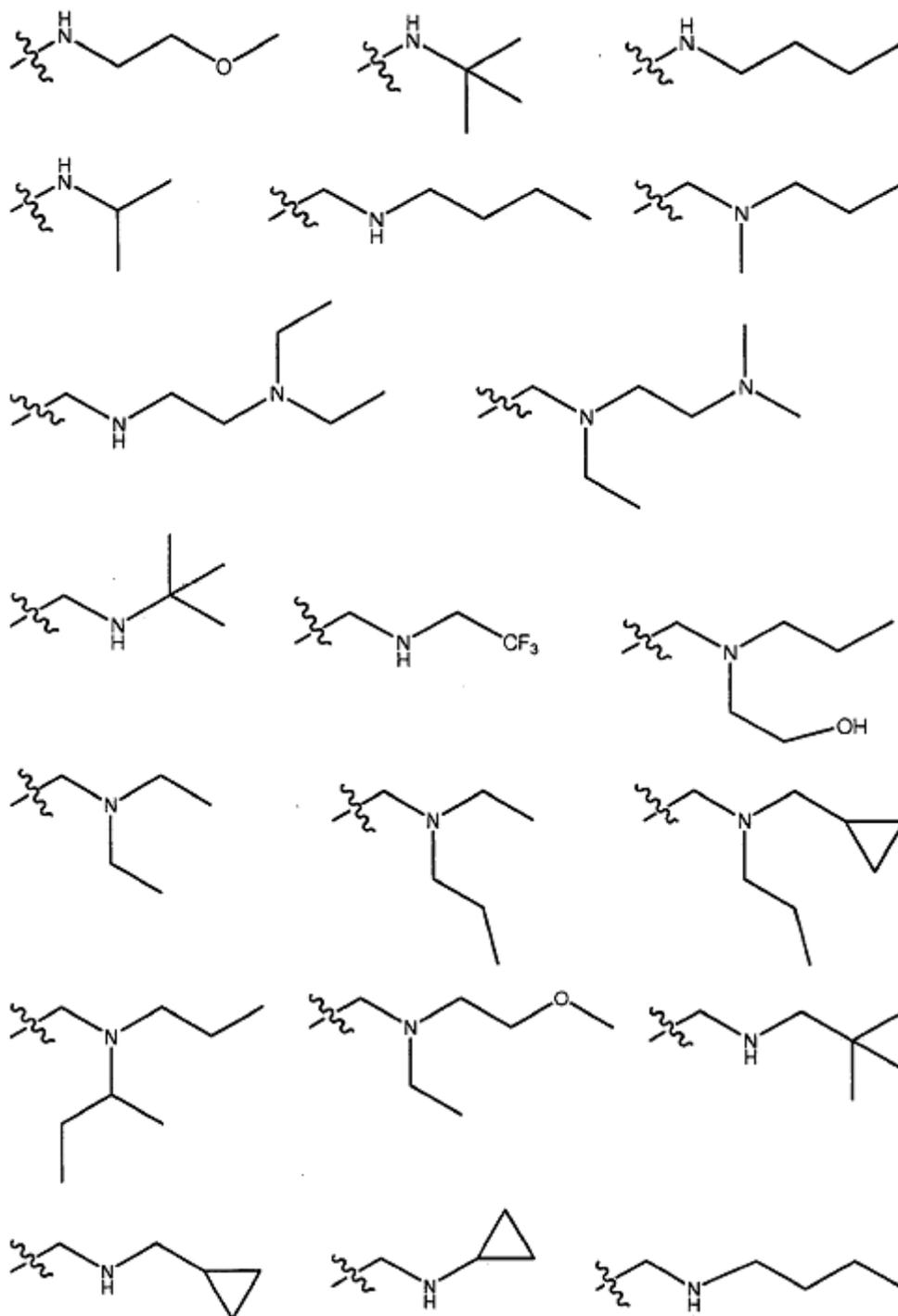
15 R<sup>2</sup> se puede seleccionar del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno, heteroalquilo, haloalquilo, alquino, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y cada uno de los cuales puede estar sustituido como se indicó anteriormente.

R<sup>2</sup> se puede seleccionar del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo, cicloalquilo, y L, cada uno de los cuales puede estar sustituido como se indica anteriormente.

20 R<sup>2</sup> puede ser un grupo heteroalquilo. El grupo heteroalquilo puede contener de 2 a 10 átomos en la cadena normal, más preferiblemente de 4 a 6 átomos en la cadena normal. El grupo heteroalquilo puede contener sólo un heteroátomo en la cadena normal, siendo preferido un átomo de nitrógeno. El grupo heteroalquilo puede contener al menos dos heteroátomos en la cadena normal. Puede haber dos heteroátomos en la cadena normal, siendo uno un átomo de nitrógeno y seleccionándose el otro del grupo que consiste en O, N y S.

En una realización específica el grupo heteroalquilo se selecciona del grupo que consiste en:

(Continúa en página siguiente)



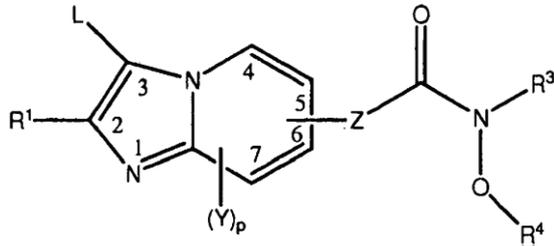
R<sup>2</sup> se puede seleccionar del grupo que consiste en H, hidroxialquilo, alquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo y cada uno de los cuales puede estar sustituido como se ha indicado anteriormente.

5 Si R<sup>2</sup> es alquilo o heteroalquilo, en ese caso no está sustituido por un cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo.

10 Los valores específicos de R<sup>2</sup> pueden ser: H; metilo; bencilamino-metilo; dibencilamino-metilo; [2-(4-fluoro-fenil)-acetilamino]-metilo; [2-(4-metoxi-fenil)-acetilamino]-metilo; 4-metoxi-bencilamino-metilo; benciloxi-metilo; fenilacetilamino-metilo; 1-amino-2-fenil-etilo; 2-bencilamino-etilo; 2-(3-metoxi-fenil)-etilo; 2-(piridin-3-il)etilo; 2-(2-fenoxiacetilamino)-etilo; 2-bencenosulfonilamino-etilo; 2-fenil-etilo; isopropilo; 2-fenil-propilo; 3-fenil-propilo; 3-fenoxi-propilo; 3-(1H-indol-3-il)-propilo; 4-metoxi-fenilo; 4-fluoro-fenilo; 4-benciloxi-3-metoxi-fenilo; isobutilo; ciclohexilo; octilo; bencilo; piridin-2-ilo; piridin-4-il; tiofen-3-ilo; (2-metoxi-etil)-amina, ciclohexil-amina, t-butil-amina, butilamina, isopropilamina, (4-piperidinil-fenil)-amina, (3,4,5-trimetoxifenil)-amina, (3,4-metilendioxi-bencil)amina, (3,4-

metilendioxi-fenil)aminobencilsulfanilo, y 2-fenilmetanosulfanilo.

En otra realización,  $R^2$  es L y por lo tanto los compuestos de la invención se basan en el grupo de compuestos de fórmula (IV).

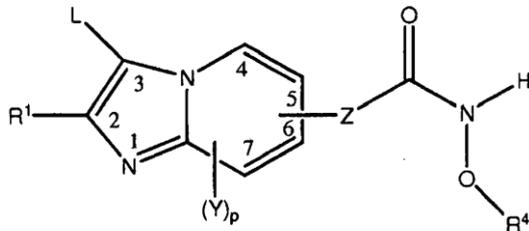


Fórmula (IV)

5

en donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , L, Y, p y Z se definen como antes para los compuestos de fórmula (I).

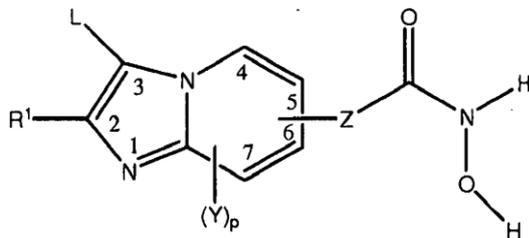
En una forma  $R^3$  es H proporcionando compuestos de fórmula (IVa)



Fórmula (IVa)

en donde  $R^1$ ,  $R^4$ , L, Y, p y Z se definen como antes para los compuestos de fórmula (I).

10 En otra forma  $R^4$  es H proporcionando compuestos de fórmula (IVb).

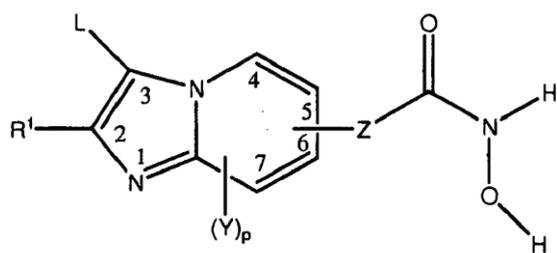


Fórmula (IVb)

en donde  $R^1$ , L, Y, p y Z se definen como antes para los compuestos de fórmula (I).

En los compuestos de fórmula (IV), (IVa) y (IVb) los valores preferidos de  $R^1$  son alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los compuestos de la invención se basan en el grupo de compuestos de fórmula (IVc).

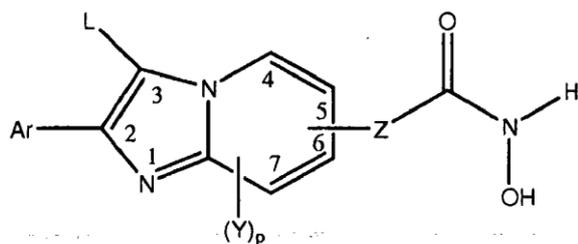
15



Fórmula (IVc)

en donde  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y L, Z, Y y p son los definidos para los compuestos de fórmula I.

En una forma  $R^1$  es Ar proporcionando el compuesto de fórmula (IVd).

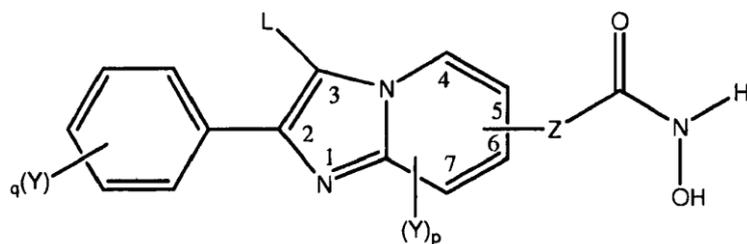


Fórmula (IVd)

5

en donde Ar es arilo o heteroarilo e Y, p, L y Z se definen como antes para la fórmula (I).

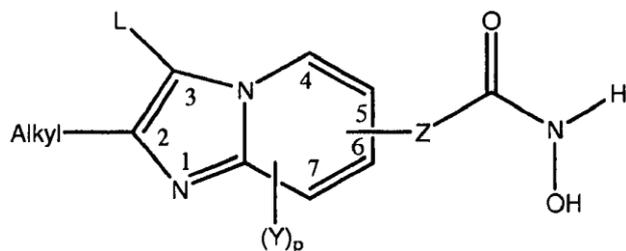
Ar puede ser fenilo proporcionando compuestos de fórmula (IVe)



Fórmula (IVe)

en donde Y, p, L y Z se definen como antes para la fórmula (I) y q es un número entero de 0 a 5.

10  $R^1$  puede ser alquilo proporcionando compuestos de fórmula (IVf)



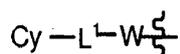
Fórmula (IVf)

en donde Y, p, L y Z se definen como antes para la fórmula (I).

En los compuestos en los que se basan los compuestos de la presente invención y en particular los compuestos de fórmula (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe) y (IVf) hay varios valores específicos de L (y, por tanto, valores específicos de  $R^2$ ).

15

R<sup>2</sup> puede ser L que es un grupo de fórmula:



en donde

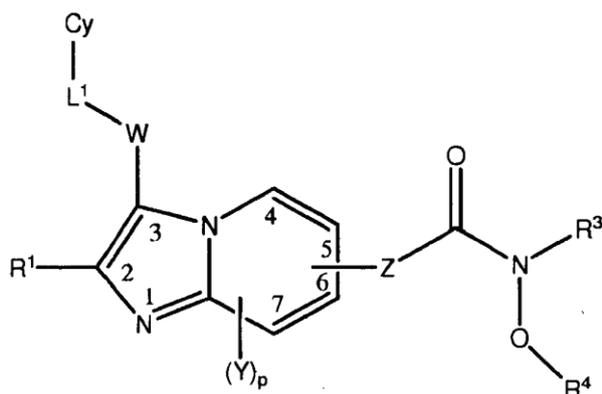
5 Cy se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>, aminoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi y heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

L<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, y alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>10</sup>)-, -C(O)N(R<sup>10</sup>)-,

-SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)-, -N(R<sup>10</sup>)C(O)-, -N(R<sup>10</sup>)SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)-, -C(O)N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)- y -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)C(O)-;

10 Esto proporciona compuestos de fórmula (V):



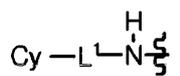
Fórmula (V)

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Y, p y Z se definen como antes para los compuestos de fórmula (I), y W, L<sup>1</sup> y Cy se definen como inmediatamente antes. En una forma adicional W es un grupo de fórmula

-NR<sup>10</sup>-.

15 más preferiblemente un grupo -NH-.

En esta forma R<sup>2</sup> es L que es un grupo de fórmula

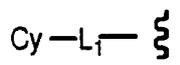


En una forma L<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en un enlace o metilo.

20 En una forma Cy es arilo, o cicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido. Los ejemplos de los valores típicos de Cy incluyen fenilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los valores específicos de Cy incluyen 3,4,5-trimetoxi-fenil-1-ilo; 3,4-metilendioxfenil-1-ilo; 4-piperidin-1-il-fen-1-ilo, y ciclohexilo.

W puede ser un enlace.

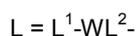
En esta forma R<sub>2</sub> es un grupo de fórmula



25 L<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

En una forma de Cy se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>, aminoalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, ariloxi o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En el grupo de compuestos en el que se basan los compuestos de la invención R<sup>2</sup> puede ser L, en donde:

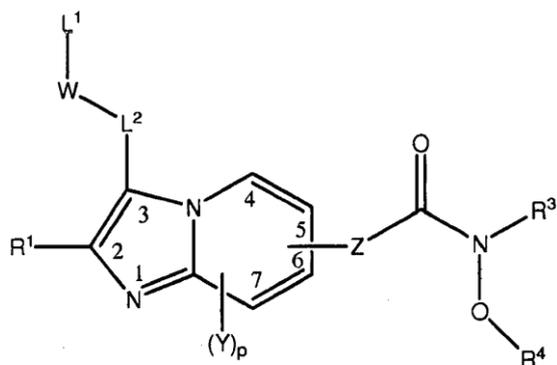


en donde  $L^1$  y  $L^2$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre alquilo  $C_1-C_5$  y alqueno  $C_1-C_5$  cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>10</sup>)-, -C(O)N(R<sup>10</sup>)-,

5 -SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)-, -N(R<sup>10</sup>)C(O)-, -N(R<sup>10</sup>)SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)-, -C(O)N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)- y -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)C(O);

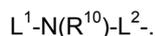
Esto proporciona compuestos de fórmula (VI):



Fórmula (VI)

en donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , Y, p y Z se definen como antes para los compuestos de fórmula (I), y W,  $L^1$  y  $L^2$  se definen como inmediatamente antes.

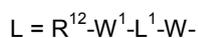
10 En una forma W es un grupo de fórmula -N(R<sup>10</sup>)-, de manera que L es un grupo de fórmula:



En otra forma  $R^{10}$  se selecciona entre H o alquilo. Los valores específicos adecuados de  $R^{10}$  incluyen H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo o hexilo.

15  $L^2$  puede ser metilo o etilo, y  $L^1$  puede ser H o alquilo. Los ejemplos adecuados de  $L^1$  incluyen H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo y hexilo.

En el grupo de los compuestos en los que se basan los compuestos de la invención, el grupo L puede ser elegido de tal manera que:



20 en donde  $L^1$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_5$ , o alqueno  $C_1-C_5$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

W y  $W^1$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un enlace, -O-, -S-, -S(O)-,

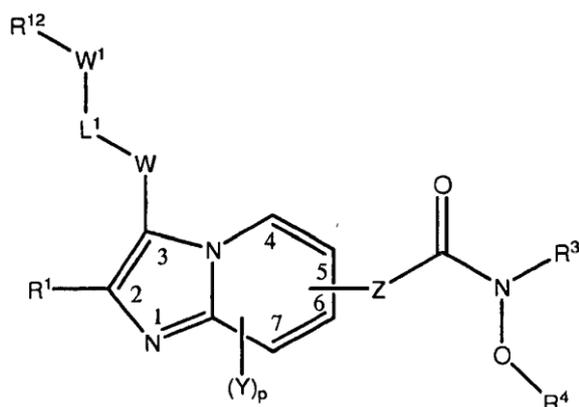
-S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>10</sup>)-, -C(O)N(R<sup>10</sup>)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)-, -N(R<sup>10</sup>)C(O)-, -N(R<sup>10</sup>)SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)-,

-C(O)N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)- y -N(R<sup>10</sup>)C(O)N(R<sup>11</sup>)C(O)-;

25  $R^{12}$  puede ser seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalqueno, cicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alquenoiloxi, alquinoiloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalquiloxi, fenoxi, benciloxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, -

30 COOH, -COR<sup>5</sup>, -COOR<sup>5</sup>, -CONHR<sup>5</sup>, -NHCOR<sup>5</sup>, -NHCOOR<sup>5</sup>, -NHCONHR<sup>5</sup>, C(=NOH)R<sup>5</sup>, -alquilNCOR<sup>5</sup>, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminosulfonilo, SR<sup>6</sup> y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

Esto proporciona compuestos de fórmula (VII):



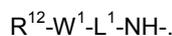
Fórmula (VII)

en donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $Y$ ,  $p$  y  $Z$  se definen como antes para los compuestos de fórmula (I), y  $W$ ,  $L^1$  y  $W^2$  y  $R^{12}$  de definen como inmediatamente antes.

En una forma  $W = -N(R^{10})-$  de manera que  $L$  es un grupo de fórmula:



$R^{10}$  puede ser H de manera que  $L$  es un grupo de fórmula



En una forma  $W^1$  es  $-N(R^{10})C(O)-$  de manera que  $L$  es un grupo de fórmula



10  $R^{10}$  se pueden seleccionar del grupo que consiste en H y alquilo. Los valores específicos de  $R^{10}$  incluyen H, metilo, etilo, propilo e isopropilo.

$W^1$  puede ser  $-O-$  de manera que  $L$  es un grupo de fórmula:



$L^1$  puede ser alquilo  $C_1-C_5$ . Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo o propilo.

15  $R^{12}$  puede ser alquilo, heteroalquilo, y alquinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido.

Los valores específicos de  $R^{12}$  incluyen metilo, etilo, 2-(dimetilamino)-etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-metoxi-etilo, 2-metilsulfanil-etilo, 2-propinilo, 2-(dietilamino)-etilo, 2-ciano-metilo, 2-hidroxi-etilo, (3-dimetil-amino-2,2-dimetil)-propilo, y 3-metil-butan-1-ol-2-ilo.

En los compuestos de la invención el grupo  $L$  se elige de manera que:  $L$  es un grupo de fórmula:



Cada uno de  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  y  $R^{25}$  se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, arilalquiloxi, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfínilo,  $-COOH$ ,

$-C(O)OR^5$ ,  $-COR^5$ ,  $-SH$ ,  $-SR^6$ ,  $-O^6$  y acilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o

30  $R^{20}$  y  $R^{21}$  cuando se toman juntos pueden formar un grupo de fórmula  $=O$  o  $=S$ , y/o

$R^{22}$  y  $R^{23}$  cuando se toman juntos pueden formar un grupo de fórmula  $=O$  o  $=S$ , y/o

$R^{24}$  y  $R^{25}$  cuando se toman juntos pueden formar un grupo de fórmula  $=O$  o  $=S$ ;

Cada uno de  $R^{26}$  y  $R^{27}$  se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo,

5 alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalqueno, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, arilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, amino, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, arilamino, fenoxi, benciloxi, COOH, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, aminosulfonilo, SR<sup>5</sup>, acilo y G, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, o

R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo o pueden formar un grupo heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

10 cada uno de m, n y o son números enteros seleccionados independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

G es un grupo de fórmula:

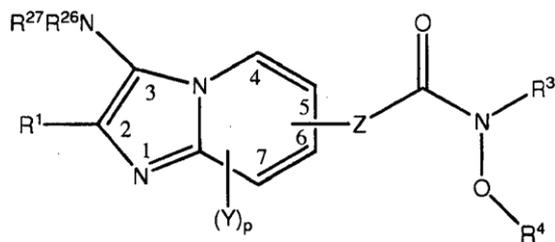


en donde

15 L<sup>3</sup> puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

W<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>12</sup>C(O)-, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>12</sup>C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> y -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>;

Esto proporciona compuestos de la fórmula (VIII). En los compuestos de fórmula (VIII) la suma de m + n + o puede ser 0, lo que proporciona compuestos de fórmula (VIIIa).

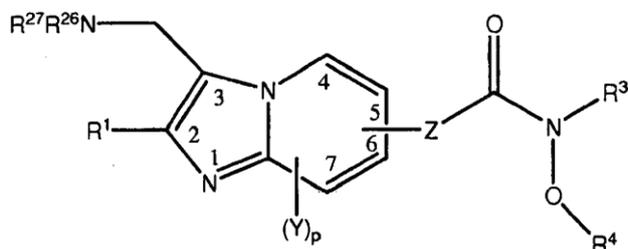


Fórmula (VIIIa)

20

en donde en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> Y, p y Z se definen como antes para los compuestos de fórmula I.

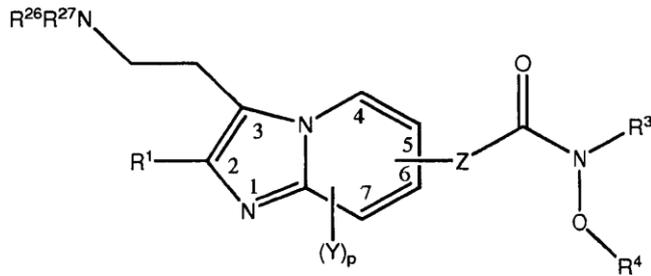
La suma de m + n + o puede ser 1, lo que proporciona compuestos de fórmula (VIIIb).



Fórmula (VIIIb)

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> Y, p y Z se definen como antes para los compuestos de fórmula (I).

25 La suma de m + n + o puede ser 2, lo que proporciona compuestos de fórmula (VIIIc).



Fórmula (VIIIc)

en donde  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{26}$  y  $R^{27}$ , Y, p y Z se definen como antes para los compuestos de fórmula (I).

5 En los compuestos de fórmula (VIII) a (VIIIc)  $R^{26}$  y  $R^{27}$  se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo y G. Los ejemplos de valores específicos de  $R^{26}$  y  $R^{27}$ , preferiblemente de la presente invención, incluyen H, 3,4,5-trimetoxifenil, 3,4-metilendioxbencilo, 4-piperidin-1-il-fenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2-metoxi-etilo, ciclopropilo, ciclohexilo, metilo, ciclopropil-metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2,2-dimetil-propilo, butilo, t-butilo, sec-butilo, 2-(dietilamino)-etilo. 2-(dimetilamino)-etilo y 2,2,2 trifluoroetilo.

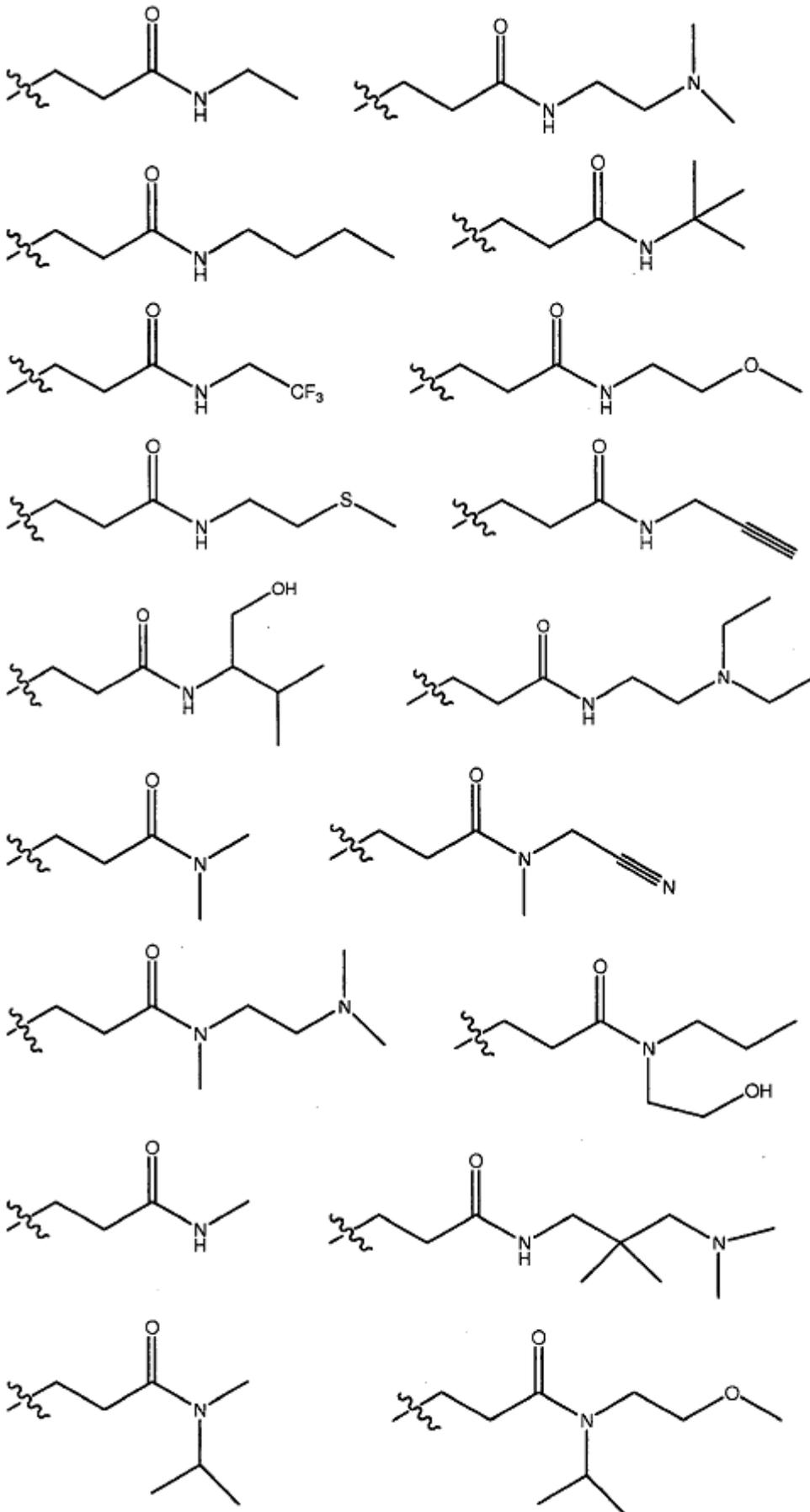
En una realización,  $R^{26}$  es G y  $R^{27}$  es H o alquilo.

10 En una forma de esta realización G es un grupo de fórmula:  $-(CH_2)_2-C(O)N(R^{12})_2$

En una forma de esta realización cada  $R^{12}$  se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo; y alquinilo.

En realizaciones específicas G se selecciona del grupo que consiste en:

(Continúa en página siguiente)



En los compuestos de fórmula (VIII) a (VIIIc) R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo. En una realización, el grupo heterocicloalquilo es un grupo C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub> heterocicloalquilo. Los valores específicos incluyen un grupo piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

5 En los compuestos de fórmula (VIII) a (VIIIc), R<sup>1</sup> puede ser alquilo, arilo, heteroarilo o arilalquilo.

Hay un número de valores específicos de otros sustituyentes que son comunes para el compuesto de fórmula I a VIII.

10 En el grupo de compuestos en el que se basan los compuestos de la invención, si un grupo tal como R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> está sustituido, los sustituyentes particularmente preferidos se seleccionan del grupo que consiste en: halógeno, =O, =S, -CN, -NO<sub>2</sub>alquilo, alquenoilo, metilendioxi, heteroalquilo, haloalquilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, fenoxi, alcoxialquilo, benciloxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, -C(O)OR<sub>5</sub>, COOH, SH, y acilo.

Si Y está presente, está preferiblemente en las posiciones 4 o 7 del anillo aromático.

p es preferiblemente 0.

15 R<sup>3</sup> es preferiblemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o acilo, más preferiblemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, más preferiblemente H;

R<sup>4</sup> es preferiblemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, más preferiblemente H;

R<sup>5</sup> es preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heteroalquilo, o acilo, más preferiblemente metilo;

R<sup>6</sup> es preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heteroalquilo o acilo, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>7</sup> es preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heteroalquilo o acilo, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

20 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, heterocicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo

El radical Z puede ser un grupo de fórmula -CH=CH-. El radical puede estar en la configuración "E" y puede estar en la posición 5 o 6. El radical Z puede estar en la posición 5. El radical Z puede estar en la posición 6.

25 Además de los compuestos de la invención descritos anteriormente las realizaciones descritas se refieren también a las sales farmacéuticamente aceptables. Tales compuestos, incluyendo las sales, son referidas a veces colectivamente como "agentes inhibidores de HDAC" o "inhibidores de HDAC". En ciertas realizaciones, los compuestos descritos se utilizan para modificar la actividad desacetilasa, en algunos casos la actividad histona desacetilasa y en algunos casos la actividad HDAC 8, o HDAC 1.

30 Las realizaciones descritas también se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden cada una una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente inhibidor de HDAC de las realizaciones descritas con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares. El término "cantidad eficaz" según se utiliza en la presente memoria indica la cantidad que se necesita administrar a un anfitrión para lograr un resultado terapéutico, por ejemplo, la inhibición de la proliferación de células cancerosas malignas, células tumorales benignas o de otras células proliferativas.

35 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la invención con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 La invención también proporciona agentes para el tratamiento de un trastorno provocado por, asociado con o acompañado de alteraciones de la proliferación celular y/o la angiogénesis que incluyen un compuesto de fórmula (Ic) como se describe en la presente memoria. En una realización, el agente es un agente anti-canceroso. En otra realización, el agente es un agente anti-angiogénesis.

La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (Ic) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno provocado por, asociado con o acompañado de alteraciones de la proliferación celular y/o angiogénesis. En una realización el trastorno es un trastorno proliferativo, tal como un cáncer.

45 Los compuestos de la presente invención muestran sorprendentemente baja toxicidad, junto con una actividad anti-proliferativa potente.

En otra realización adicional, la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (Ic) para el tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección que pueden ser tratados por la inhibición de la histona desacetilasa incluyendo la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ic).

50 En una realización, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en, pero no limitado a, Trastornos proliferativos (p. ej. cáncer); Enfermedades neurodegenerativas incluyendo la Enfermedad de Huntington, Enfermedades de

5 poliglutamina, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Convulsiones, Degeneración Estriatonigral, Parálisis supranuclear progresiva, Distonía de torsión, Tortícolis espasmódica y discinesia, Temblor familiar, Síndrome de Gilles de la Tourette, Enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, Enfermedad de Pick, Hemorragia intracerebral, Esclerosis lateral primaria, Atrofia muscular espinal, Esclerosis lateral amiotrófica, Polineuropatía hipertrófica intersticial, Retinitis pigmentosa, Atrofia óptica hereditaria, Paraplejia espástica hereditaria, Ataxia progresiva y Síndrome de Shy-Drager; Enfermedades metabólicas incluyendo Diabetes Tipo 2; Enfermedades degenerativas del ojo incluyendo Glaucoma, Degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular miópica, Glaucoma rubeótico, Queratitis intersticial, Retinopatía diabética, Anomalía de Peter degeneración de la retina, Retinopatía en celofán; Distrofia de Cogan; Distrofia Corneal; Neovascularización del iris (Rubeosis);  
 10 Neovascularización de la córnea; Retinopatía del prematuro; Edema Macular; Agujero Macular; Fruncido macular; Blefaritis marginal, Miopía, crecimiento no maligno de la conjuntiva; Enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario, incluyendo Artritis reumatoide (AR), Osteoartritis, Artritis crónica juvenil, Enfermedad injerto contra anfitrión, Psoriasis, Asma, Espondiloartropatía, Enfermedad de Crohn, Síndrome del intestino irritable, Colitis ulcerosa, Hepatitis alcohólica, Diabetes, Síndrome de Sjogren, Esclerosis múltiple, Espondilitis anquilosante;  
 15 Glomerulopatía membranosa, Dolor discogénico, Lupus eritematoso generalizado, dermatitis de contacto alérgica; Enfermedades que implican angiogénesis incluyendo cáncer, psoriasis, artritis reumatoide; Trastornos psicológicos, incluyendo enfermedad bipolar, esquizofrenia, depresión y demencia; Enfermedades cardiovasculares incluyendo Insuficiencia cardíaca, restenosis, hipertrofia cardíaca y arteriosclerosis; Enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis quística y angiofibroma; Enfermedades infecciosas, incluyendo infecciones por hongos, como *Candida albicans*, infecciones bacterianas, infecciones virales, tales como Herpes simplex, infecciones por protozoos, tales como Malaria, infección por Leishmania, infección por Trypanosoma brucei, Toxoplasmosis y coccidiosis y Trastornos hematopoyéticos incluyendo talasemia, anemia y la anemia de células falciformes.

25 La invención también proporciona agentes para el tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección que pueden ser tratados por la inhibición de la histona desacetilasa que incluye un compuesto de fórmula (Ic) como se describe en la presente memoria. En una realización, el agente es un agente anti-canceroso.

La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (Ic) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección que puede ser tratada por la inhibición de la histona desacetilasa.

30 La invención también proporciona agentes para inhibir la proliferación celular incluyendo un compuesto de fórmula (Ic) como se describe en la presente memoria.

La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (Ic) en la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación celular.

35 La invención también proporciona agentes para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos que incluyen un compuesto de fórmula (Ic) como se describe en la presente memoria. En una realización, el agente es un agente anti-enfermedad de Huntington.

La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (Ic) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo. En una realización, el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Huntington.

40 La invención también proporciona agentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario que incluyen un compuesto de fórmula (Ic) como se describe en la presente memoria.

45 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (Ic) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o un trastorno del sistema inmunitario. En una realización, la enfermedad inflamatoria y/o el trastorno del sistema inmunitario es la artritis reumatoide. En otra realización, la enfermedad inflamatoria y/o el trastorno del sistema inmunitario es el Lupus eritematoso generalizado.

La invención también proporciona agentes para el tratamiento de enfermedades oculares mediadas por la inhibición de HDAC que incluyen un compuesto de fórmula (Ic). En una realización, la enfermedad ocular es la degeneración macular. En otra realización, la enfermedad ocular es el glaucoma. En otra realización, la enfermedad ocular es la degeneración de la retina.

50 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (Ic) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad ocular mediada por la inhibición de HDAC. El compuesto utilizado puede ser un compuesto de fórmula (Ia), o un compuesto de fórmula (Ib). En una realización, la enfermedad ocular es la degeneración macular. En otra realización, la enfermedad ocular es el glaucoma. En otra realización, la enfermedad ocular es la degeneración de la retina.

55 **Descripción detallada de las realizaciones**

Se han descrito compuestos hidroxamato, por ejemplo imidazo[1,2-a]piridina que contiene ácido hidroxámico en uno

de los sustituyentes, que pueden ser inhibidores de desacetilasas, incluyendo pero no limitados a inhibidores de histona desacetilasas. Los compuestos hidroxamato pueden ser adecuados para la prevención o el tratamiento de trastornos provocados por, asociados con o acompañados por alteraciones de la proliferación celular y/o angiogénesis cuando se utilizan ya sea solos o junto con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo de semejante trastorno es el cáncer.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "cáncer" es un término general que se pretende que abarque el gran número de afecciones que se caracterizan por el crecimiento descontrolado anormal de las células.

Se prevé que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluyendo pero no limitados a los cánceres de hueso incluyendo sarcoma de Ewing, osteosarcoma, condrosarcoma y similares, tumores de cerebro y SNC incluyendo neuroma acústico, neuroblastomas, glioma y otros tumores cerebrales, tumores de la médula espinal, cánceres de mama, cánceres colorrectales, adenocarcinomas colorrectales avanzados, cánceres de colon, cánceres endocrinos incluyendo carcinoma adenocortical, cáncer de páncreas, cáncer de hipófisis, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer del timo, neoplasma endocrino múltiple, cánceres gastrointestinales, que incluyen cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer de hígado, cáncer de conducto biliar extrahepático, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer de la vesícula biliar, cánceres genitourinarios, que incluyen cáncer testicular, cáncer de pene, cáncer de próstata, cánceres ginecológicos, que incluyen cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de la vagina, cáncer de útero/endometrio, cáncer de vulva, cáncer trofoblástico gestacional, cáncer de las trompas de Falopio, sarcoma uterino, cánceres de cabeza y cuello, incluyendo cáncer de la cavidad oral, cáncer de labio, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de laringe, cáncer de hipofaringe, cáncer de orofaringe, cáncer nasal, cáncer paranasal, cáncer de nasofaringe, leucemias que incluyen leucemia infantil, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células plasmáticas, mielomas, trastornos hematológicos incluyendo síndromes mielodisplásicos, trastornos mieloproliferativos, anemia aplásica, anemia de Fanconi, macroglobulinemia de Waldenstrom, cánceres de pulmón incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfomas, incluyendo enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma periférico de células T, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma de células B, linfoma de Burkitt; cánceres oculares incluyendo retinoblastoma, melanoma intraocular, cánceres de piel, incluyendo el melanoma, cáncer de piel distinto de melanoma, cáncer de células de Merkel, sarcomas de tejidos blandos, como el sarcoma de tejido blando infantil, sarcoma de tejido blando en adulto, sarcoma de Kaposi, cánceres del sistema urinario, incluyendo cáncer de riñón, tumor de Wilms, cáncer de vejiga, cáncer de la uretra, y cáncer de células de transición.

Los cánceres ilustrativos que se pueden tratar por medio de los compuestos de la presente invención son cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal (p. ej. carcinoma de células renales), cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer colorrectal y cáncer de cerebro.

Los cánceres ilustrativos que se pueden tratar por medio de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a linfoma de células B (p. ej. linfoma de Burkitt), leucemias (p. ej. Leucemia promielocítica aguda), linfoma cutáneo de células T (LCCT) y linfoma periférico de células T.

Los cánceres ilustrativos que se pueden tratar por medio de los compuestos de la presente invención incluyen tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas.

Los compuestos también se pueden utilizar en el tratamiento de un trastorno que implica, está relacionado con, o está asociado con la desregulación de la histona desacetilasa (HDAC).

Existen numerosos trastornos que han sido implicados o se sabe que están mediados al menos en parte por la actividad de HDAC, donde se sabe que la actividad de HDAC juega un papel en el desencadenamiento del inicio de la enfermedad, o cuyos síntomas son conocidos o se ha demostrado que son aliviados por los inhibidores de HDAC. Los trastornos de este tipo que se espera que sean susceptibles de tratamiento con los compuestos de la invención incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: Trastornos proliferativos (p. ej. cáncer); Enfermedades neurodegenerativas incluyendo Enfermedad de Huntington, Enfermedades de poliglutamina, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Convulsiones, Degeneración estriatonigral, Parálisis supranuclear progresiva, Distrofia de torsión, Tortícolis espasmódica y discinesia, Temblor familiar, Síndrome de Gilles de la Tourette, Enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, Enfermedad de Pick, Hemorragia intracerebral, Esclerosis lateral primaria, Atrofia muscular espinal, Esclerosis lateral amiotrófica, Polineuropatía hipertrófica intersticial, Retinitis pigmentosa, Atrofia óptica hereditaria, Paraplejía espástica hereditaria, Ataxia progresiva y Síndrome de Shy-Drager; Enfermedades metabólicas incluyendo Diabetes tipo 2; Enfermedades degenerativas del ojo incluyendo Glaucoma, Degeneración macular relacionada con la edad, Degeneración macular miópica, Glaucoma rubeótico, Queratitis intersticial, Retinopatía diabética, Anomalía de Peter, Degeneración de la retina, Retinopatía en celofán; Distrofia de Cogan; Distrofia corneal; Neovascularización del iris (Rubeosis); Neovascularización de la córnea; Retinopatía del prematuro; Edema macular; Agujero Macular; Fruncido macular; Blefaritis marginal, Miopía, crecimiento no maligno de la conjuntiva; Enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario, incluyendo Artritis reumatoide (AR), Osteoartritis, Artritis crónica juvenil, Enfermedad injerto contra anfitrión, Psoriasis, Asma, Espondiloartropatía, Enfermedad de Crohn, Síndrome del intestino irritable, Colitis ulcerosa, Hepatitis alcohólica, Diabetes, Síndrome de

5 Sjoegren, Esclerosis múltiple, Espondilitis anquilosante, Glomerulopatía membranosa, Dolor discogénico, Lupus eritematoso generalizado, Dermatitis de contacto alérgica; Enfermedades que implican angiogénesis incluyendo cáncer, psoriasis, artritis reumatoide; Trastornos psicológicos, incluyendo enfermedad bipolar, esquizofrenia, depresión y demencia; Enfermedades cardiovasculares incluyendo Insuficiencia cardíaca, restenosis, hipertrofia cardíaca y arteriosclerosis; Enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis quística y angiofibroma; Enfermedades infecciosas, incluyendo infecciones por hongos, como *Candida albicans*, infecciones bacterianas, infecciones virales, como Herpes simplex, infecciones por protozoos, tales como Malaria, infección por Leishmania, infección por Trypanosoma brucei, Toxoplasmosis y coccidiosis y Trastornos hematopoyéticos incluyendo talasemia, anemia y anemia de células falciformes.

10 Según se utiliza en la presente memoria, el término no sustituido significa que no hay sustituyente o que los únicos sustituyentes son hidrógeno.

15 El término "opcionalmente sustituido" según se utiliza en toda la memoria descriptiva indica que el grupo puede estar sustituido o fusionado o no adicionalmente (para formar un sistema policíclico condensado), con uno o más grupos sustituyentes distintos de hidrógeno. Preferiblemente, los grupos sustituyentes son uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, =O, =S, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, fenilo, bencilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilamino, sulfonilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilaminoalquilo, -COOH, -COR<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, CONHR<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, NHCOOR<sup>6</sup>, NHCONHR<sup>6</sup>, C(=NOH)R<sup>6</sup>, -SH, -SR<sup>6</sup>, -O<sup>6</sup> y acilo. Los propios grupos sustituyentes pueden estar adicionalmente opcionalmente sustituidos.

"Halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

30 "Alquilo" como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático lineal o ramificado, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, lo más preferiblemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de los sustituyentes alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineales y ramificados adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hexilo, y similares.

35 "Alquilamino" incluye tanto monoalquilamino como dialquilamino, a menos que se especifique. "Monoalquilamino" significa un grupo NH-alquilo, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. "Dialquilamino" significa un grupo -N(alquilo)<sub>2</sub>, en el que cada alquilo puede ser igual o diferente y cada uno se define como en la presente memoria para alquilo. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

"Arlamino" incluye tanto mono-arilamino como di-arilamino a menos que se especifique. Mono-arilamino significa un grupo de fórmula aril-NH en el que arilo se define como en la presente memoria, di-arilamino significa un grupo de fórmula (aril<sub>2</sub>)N-, donde cada arilo puede ser igual o diferente y cada uno se define como en la presente memoria para arilo.

40 "Acilo" significa un grupo alquil-CO- en el que el grupo alquilo es como se describe en la presente memoria. Los ejemplos de acilo incluyen acetilo y benzoilo. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

45 "Alquenilo" como grupo o parte de un grupo indica un grupo hidrocarbonado alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene preferiblemente 2-14 átomos de carbono, más preferiblemente 2-12 átomos de carbono, lo más preferiblemente 2-6 átomos de carbono, en la cadena. El grupo puede contener una pluralidad de dobles enlaces en la cadena normal y la orientación en torno a cada uno es independientemente E o Z. El grupo alquenilo ilustrativo incluye, pero no se limita a, etenilo y propenilo.

"Alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo en el que alquilo se define en la presente memoria. Preferiblemente, alcoxi es un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxi y etoxi.

50 "Alquenilo" se refiere a un grupo -O-alquenilo en el que alquenilo es como se define en la presente memoria. Los grupos alquenilo preferidos son grupos alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

"Alquinilo" se refiere a un grupo -O-alquinilo en el que alquinilo se define como en la presente memoria. Los grupos alquinilo preferidos son grupos alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

55 "Alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo -C(O)-O-alquilo en el que alquilo es como se define en la presente memoria. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo.

"Alquilsulfinilo" significa un grupo -S(O) alquilo- en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Los grupos alquilsulfinilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, metilsulfinilo y etilsulfinilo.

5 "Alquilsulfonilo" se refiere a un grupo -S(O)<sub>2</sub>alquilo- en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a metilsulfonilo y etilsulfonilo.

10 "Alquino" como grupo o parte de un grupo significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado, que tiene preferiblemente 2-14 átomos de carbono, más preferiblemente 2-12 átomos de carbono en la cadena, preferiblemente 2-6 átomos de carbono en la cadena. Las estructuras ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, etino y propino.

"Alquilaminocarbonilo" se refiere a un grupo alquilamino-C(O)- en el que alquilamino es como se ha definido anteriormente.

15 "Cicloalquilo" se refiere a un carbociclo monocíclico o fusionado o espiro policíclico, saturado o parcialmente saturado, preferiblemente, carbociclo que contiene de 3 a 9 átomos de carbono por anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, a menos que se especifique lo contrario. Incluye sistemas monocíclicos tales como ciclohexilo, sistemas bicíclicos tales como decalina, y los sistemas policíclicos tales como adamantano.

20 "Cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquilo en el que los radicales cicloalquilo y alquilo son como se ha descrito previamente. Los grupos monocicloalquilalquilo ilustrativos incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo.

25 "Heterocicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, saturado o parcialmente saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre, oxígeno, preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos en al menos un anillo. Cada anillo tiene preferiblemente de 3 a 10 miembros, más preferiblemente de 4 a 7 miembros. Los ejemplos de los sustituyentes de heterocicloalquilo adecuados incluyen pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofuranilo, piperidilo, piperazilo, tetrahidropirano, morfolino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano y 1,4-oxatiapano.

"Heterocicloalqueno" se refiere a un heterocicloalquilo como se ha descrito anteriormente pero que contiene al menos un doble enlace.

30 "Heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquilo en el que los radicales heterocicloalquilo y alquilo son como se ha descrito previamente. Los grupos heterocicloalquilalquilo ilustrativos incluyen (2-tetrahidrofuril)metilo, (2-tetrahidrotiofuranil)metilo.

35 "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene preferentemente de 2 a 14 carbonos, más preferiblemente de 2 a 10 átomos en la cadena, uno o más de los cuales ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre S, O, y N. Los heteroalquilos ilustrativos incluyen alquiléteres, alquilaminas secundarias y terciarias, sulfuros de alquilo, y similares.

40 "Arilo" como un grupo parte de un grupo indica (i) un carbociclo aromático monocíclico o policíclico fusionado, opcionalmente sustituido, (estructura anular que tiene átomos en el anillo que son todos de carbono) que tiene preferiblemente de 5 a 12 átomos por anillo. Los ejemplos de los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, y similares; (ii) un radical carbocíclico aromático bicíclico parcialmente saturado opcionalmente sustituido en el que un fenilo y un grupo cicloalquilo C<sub>5-7</sub> o cicloalqueno C<sub>5-7</sub> se fusionan para formar una estructura cíclica, tal como tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo.

"Aralqueno" significa un grupo aril-alqueno en el arilo y alqueno son como se ha descrito anteriormente. Los grupos arilalqueno ilustrativos incluyen fenilalilo.

45 "Aralquilo" significa un grupo aril-alquilo en el que los radicales arilo y alquilo son como se ha descrito previamente. Los grupos arilalquilo preferidos contienen un radical alquilo C<sub>1-5</sub>. Los grupos arilalquilo ilustrativos incluyen bencilo, fenililo y naftalenmetilo.

"Cicloalqueno" significa un sistema anular monocíclico o policíclico no aromático opcionalmente sustituido que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene preferiblemente 5-10 átomos de carbono por anillo. Los anillos de cicloalqueno monocíclicos ilustrativos incluyen ciclohexeno, ciclohexeno o ciclohepteno.

50 El término "heteroarilo", ya sea solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos que contienen un anillo aromático (preferiblemente un anillo aromático de 5 ó 6 miembros) que tiene 1 o más heteroátomos como átomos del anillo en el anillo aromático siendo el resto de los átomos del anillo átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre, y nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isindolizina,

5 xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, 4H-quinolidina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, carbazol, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, isoxazol, furazano, fenoxazina, 2-, 3-, o 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5-, u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, o 5-isoquinolilo, 1-, 2-, o 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, benzo[b]-furanilo, 2- o 3-tienilo, o similares. Los ejemplos más preferidos incluyen 2- o 3-tienilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 2- o 3-quinolilo, 1-isoquinolilo, 1- o 2-indolilo, 2-benzotiazolilo, y similares.

"Heteroarilalquilo" significa un grupo heteroaril-alquilo en el que los radicales heteroarilo y alquilo son como se ha descrito previamente. Los grupos heteroarilalquilo preferidos contienen un radical alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>. Los grupos heteroarilalquilo ilustrativos incluyen piridilmetilo.

10 "Alquilo inferior" como grupo significa, a menos que se especifique lo contrario, un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo) o butilo (n-butilo, isobutilo o butilo terciario).

15 En la Fórmula (I), así como en las Fórmulas (1a)-(1c) que definen sub-conjuntos de compuestos dentro de la Fórmula (I), se muestra un sistema anular de imidazo[1,2-a]piridina. Dentro de este sistema anular, hay posiciones sustituibles en las posiciones 4-, 5-, 6-, y 7 del anillo. En cada una de las fórmulas (I), (1a), (1b) y (1c), existe el requerimiento para la unión de un radical ácido en una de las posiciones del anillo. Este radical ácido puede ser proporcionado por, pero no se limita a, grupos que contienen, un ácido hidroxámico o derivados de sales de semejante ácido tales que, cuando se hidrolizan proporcionarían el radical ácido. En algunas realizaciones, el radical ácido puede estar unido a la posición del anillo a través de un grupo alquileo tal como -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o un grupo alqueno tal como -CH=CH-. Las posiciones preferidas para la unión del radical ácido son las posiciones 5- y 6- del anillo.

20 Se entiende que están incluidos en la familia de compuestos de Fórmula (I), preferiblemente de Fórmula (1c), las formas isoméricas incluyendo diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros, e isómeros geométricos en configuración isométrica "E" o "Z" o una mezcla de E e isómeros Z. También se entiende que algunas formas isoméricas, tales como los diastereómeros, enantiómeros, e isómeros geométricos pueden ser separados por métodos físicos y/o químicos y por los expertos en la técnica.

25 Algunos de los compuestos de las realizaciones descritas pueden existir en forma de estereoisómeros individuales, racematos, y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Se pretende que todos estos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos estén dentro del alcance de la materia objeto descrita y reivindicada.

Adicionalmente, la Fórmula (I), preferiblemente de Fórmula (1c), está destinada a cubrir, cuando sea aplicable, las formas solvatadas así como no solvatadas de los compuestos. Por lo tanto, cada fórmula incluye compuestos que tienen la estructura indicada, incluyendo las formas hidratadas, así como las no hidratadas.

35 Además de los compuestos de la Fórmula (I), preferiblemente de Fórmula (1c), los agentes inhibidores de HDAC agentes de las diversas realizaciones incluyen sales farmacéuticamente aceptables.

40 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada de los compuestos anteriormente identificados, e incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de Fórmula (I), preferiblemente de Fórmula (1c), pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, sulfúrico, y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse entre las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, carboxílicos heterocíclicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, alquilsulfónico, arilsulfónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de Fórmula (I) incluyen sales metálicas elaboradas a partir de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, y zinc, y sales orgánicas elaboradas a partir de bases orgánicas, tales como colina, dietanolamina, morfolina. Otros ejemplos de sales orgánicas son: sales de amonio, sales cuaternarias, tales como sal de tetrametilamonio; sales de adición de aminoácidos tales como sales con glicina y arginina. Se puede encontrar información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. En el caso de los agentes que son sólidos, los expertos en la técnica entienden que los compuestos los agentes y las sales de la invención, pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, todas las cuales se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención y de las fórmulas especificadas.

Los agentes inhibidores de HDAC preferidos incluyen aquellos que tienen un valor de Cl<sub>50</sub> de 10 micras o menos.

55 La administración de compuestos de Fórmula (I), preferiblemente de Fórmula (1c), a seres humanos puede ser mediante cualquiera de los modos aceptados para la administración entérica, tal como oral o rectal, o mediante administración parenteral, tal como subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. La inyección puede ser en embolada o mediante infusión constante o intermitente. El compuesto activo se incluye típicamente en un

portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad suficiente para administrar al paciente una dosis terapéuticamente eficaz. En diversas realizaciones, el compuesto inhibidor puede ser selectivamente tóxico o más tóxico para las células que proliferan rápidamente, por ejemplo, tumores cancerosos, que para las células normales.

5 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para lograr resultados beneficiosos o deseados. Una cantidad eficaz puede ser administrada en una o más administraciones. Una cantidad eficaz es típicamente suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, revertir, ralentizar o retrasar la progresión del estado de enfermedad. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica mediante el uso de mecanismos convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad eficaz se consideran numerosos factores incluyendo la especie del paciente, su tamaño, edad, salud general, la enfermedad específica implicada, el grado o la gravedad de la enfermedad, la respuesta del paciente individual, el compuesto concreto administrado, el modo de administración, la biodisponibilidad del compuesto, el régimen de dosificación seleccionado, el uso de otra medicación y otras circunstancias relevantes.

10 Al utilizar los compuestos de la invención éstos se pueden administrar en cualquier forma o modo que haga que el compuesto esté disponible biológicamente. Un experto en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y modo de administración apropiados dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, la afección a tratar, la etapa de la afección a tratar y otras circunstancias relevantes. Los autores de la presente invención remiten al lector a Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición, Mak Publishing Co. (1995) para obtener más información.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en forma de una composición farmacéutica combinados con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención, aunque son eficaces por sí mismos, se formulan y se administran típicamente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables ya que estas formas son normalmente más estables, cristalizan más fácilmente y tienen una mejor solubilidad.

20 Los compuestos, sin embargo, se utilizan típicamente en forma de composiciones farmacéuticas que se formulan de acuerdo con modo de administración deseado. Como tal, en una realización adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (1c), y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones se preparan de maneras bien conocidas en la técnica.

25 Se puede proporcionar un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes cargados con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. En tal paquete o kit se puede encontrar un recipiente que tiene una dosificación unitaria del agente o los agentes. Los kits pueden incluir una composición que comprende un agente eficaz o bien como concentrado (incluyendo composiciones liofilizadas), que pueden diluirse aún más antes de su uso o bien se puede proporcionar a la concentración de uso, donde los viales pueden incluir una o más dosis. Convenientemente, en los kits, se pueden proporcionar dosis individuales en viales estériles de modo que el médico pueda emplear los viales directamente, donde los viales tendrán la cantidad y la concentración deseadas del agente o los agentes. Asociados con tales recipientes se pueden encontrar diversos materiales impresos, tales como instrucciones de uso, o una nota en el formulario prescrito por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de los productos farmacéuticos o biológicos, que refleje la aprobación por la agencia de la fabricación, el uso o la venta para la administración a seres humanos.

30 Los compuestos de la invención se pueden utilizar o administrar combinados con uno o más fármacos adicionales que incluyen fármacos quimioterapéuticos o fármacos y/o procedimientos inhibidores de HDAC (p. ej., cirugía, radioterapia) para el tratamiento de los trastornos/enfermedades mencionados. Los componentes se pueden administrar en la misma formulación o en formulaciones separadas. Si se administran en formulaciones separadas los compuestos de la invención se pueden administrar sucesivamente o simultáneamente con el otro o los otros fármacos.

35 Además de ser susceptibles de ser administrados combinados con uno o más fármacos adicionales que incluyen fármacos quimioterapéuticos o fármacos inhibidores de HDAC, los compuestos de la invención pueden utilizarse en una terapia combinada. Cuando se realiza esto, los compuestos se administran típicamente combinados entre sí. De este modo, uno o más de los compuestos de la invención se pueden administrar ya sea simultáneamente (como una preparación combinada) ya sea sucesivamente con el fin de conseguir un efecto deseado. Esto es especialmente deseable cuando el perfil terapéutico de cada compuesto es diferente de tal manera que el efecto combinado de los dos fármacos proporciona un resultado terapéutico mejorado.

40 Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su utilización. Los ejemplos de los portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos, incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez

apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

5 Estas composiciones también pueden contener coadyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenolsorbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

10 Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos se pueden incorporar a sistemas de liberación lenta o sistemas de suministro dirigido tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

15 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, grageas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes tensioactivos tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura cargadas usando excipientes tales como lactosa o galactosa así como polietilenglicoles de elevado peso molecular y similares.

30 Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Estos pueden contener opcionalmente agentes opacificadores y también pueden ser de una composición que libere el ingrediente o los ingredientes activos solos, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de las composiciones de inclusión que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos se pueden incorporar a sistemas de liberación lenta o de suministro dirigido tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

40 Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y aceites de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos y sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, y agentes perfumantes.

50 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto, y mezclas de los mismos.

55 Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos

a la temperatura corporal y por lo tanto se funde en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, parches, aerosoles, pomadas e inhalantes. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón, o propelentes que pueda ser necesario.

5 Una dosificación preferida estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 300 mg por kilogramo de peso corporal por día. Una dosificación más preferida estará en el intervalo de 0,1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferiblemente de 0,2 a 80 mg por kilogramo de peso corporal por día, incluso más preferiblemente de 0,2 a 50 mg por kilogramo de peso corporal por día. Una dosis adecuada se puede administrar en múltiples subdosis por día.

10 Como se comentó anteriormente, los compuestos de las realizaciones descritas inhiben las histona desacetilasas. La actividad enzimática de una histona desacetilasa puede medirse utilizando metodologías conocidas [Yoshida M. et al, J. Biol..Chem., 265, 17174 (1990), J. Taunton et al, Science 1996 272: 408]. En ciertas realizaciones, el inhibidor de histona desacetilasa interacciona con, y/o reduce la actividad de más de una histona desacetilasa conocida en la célula, que puede ser de la misma clase de histona desacetilasa o diferente clase de histona desacetilasa. En algunas otras realizaciones, el inhibidor de histona desacetilasa interacciona y reduce la actividad de una histona desacetilasa predominante, por ejemplo, HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3 o HDAC-8, que pertenece a las enzimas HDAC de Clase I [De Ruijter AJM y otros, Biochem. J., 370, 737-749 (2003)]. Las HDAC también pueden dirigirse a sustratos distintos de histonas para regular una variedad de funciones biológicas implicadas en la patogénesis de la enfermedad. Estos sustratos distintos de histonas incluyen Hsp90,  $\alpha$ -tubulina, p53, NF $\kappa$ B y HIF1a [Drummond et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45:495 (2004)]. Ciertos inhibidores de histona desacetilasa preferidos son aquellos que interaccionan con, y/o reducen la actividad de una histona desacetilasa que está implicada en la tumorigénesis, y estos compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas. Los ejemplos de tales enfermedades o afecciones proliferativas celulares incluyen cáncer (incluyendo cualquier metástasis), psoriasis, y trastornos proliferativos de células del músculo liso tales como la restenosis. Los compuestos de la invención pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de tumores tales como cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, de cabeza y/o cuello, o cáncer renal, gástrico, de páncreas y cáncer de cerebro, así como tumores malignos hematológicos tales como linfoma y leucemias. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de una enfermedad proliferativa que es refractaria al tratamiento con otros agentes quimioterapéuticos; y para el tratamiento de afecciones hiperproliferativas tales como leucemias, psoriasis y restenosis. En otras realizaciones, los compuestos de esta invención se pueden utilizar para tratar afecciones pre-cancerosas o hiperplasia incluyendo poliposis adenomatosa familiar, pólipos adenomatosos de colon, displasia mioide, displasia de endometrio, hiperplasia de endometrio con atipia, displasia cervical, neoplasia intraepitelial vaginal, hiperplasia prostática benigna, papilomas de la laringe, queratosis actínica y solar, queratosis seborreica y queratoacantoma.

35 Además los compuestos de las diversas realizaciones descritas en la presente memoria pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario.

40 El trastorno se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cáncer, enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario (p. ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado), angiofibroma, enfermedades cardiovasculares, enfermedades fibróticas, la diabetes, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad neurodegenerativa crónica y aguda como la enfermedad de Huntington la enfermedad, la enfermedad de Parkinson, trastornos de tejido nerval y enfermedades infecciosas como infecciones fúngicas, bacterianas y virales. En otra realización el trastorno es un trastorno proliferativo.

45 Los inhibidores de histona desacetilasa de la invención tienen efectos antiproliferativos significativos y promueven la diferenciación, la detención del ciclo celular en la fase G1 o G2, e inducen la apoptosis.

#### Síntesis de inhibidores histona

Los agentes de las diversas realizaciones se pueden preparar usando las rutas de reacción y esquemas de síntesis como se describe a continuación, empleando los mecanismos disponibles en la técnica usando materiales de partida que se encuentran fácilmente disponibles. La preparación de los compuestos concretos de las realizaciones se describe en detalle en los siguientes ejemplos, pero el experto reconocerá que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar otros numerosos agentes de las diversas realizaciones. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos no ilustrados se puede realizar con éxito por medio de modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, p. ej. mediante la protección apropiada de los grupos que interfieren, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Se puede encontrar una lista de los grupos protectores adecuados en la síntesis orgánica en T. W. Greene y P. G. M. Wuts' Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, Wiley-InterScience, 1999. Alternativamente, otras reacciones descritas en la presente memoria o conocidos en la técnica se reconocerán por tener aplicabilidad para preparar otros compuestos de las diversas realizaciones.

Los reactivos útiles para sintetizar compuestos se pueden obtener o preparar de acuerdo con los mecanismos conocidos en la técnica.

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas de la siguiente descripción están en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario.

Los diversos materiales de partida y otros reactivos se adquirieron de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Ltd., y se utilizaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. El tetrahidrofurano (THF) y la N,N-dimetilformamida (DMF) se adquirieron de Aldrich en botellas SureSeal y se utilizaron tal como se recibieron. Todos los disolventes se purificaron mediante el uso de métodos convencionales de la técnica, a menos que se indique lo contrario.

Las reacciones expuestas a continuación se llevaron a cabo bajo una presión positiva de nitrógeno, argón o con un tubo de secado, a temperatura ambiente (a menos que se indique lo contrario), en disolventes anhidros, y los matraces de reacción estuvieron equipados con septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. El material de vidrio se secó en un horno y/o se secó con calor. La cromatografía analítica en capa fina se realizó sobre placas de vidrio revestidas con gel de sílice 60 F 254 (E Merck (0,25 mm)) y se hizo eluir con las razones de disolventes apropiadas (v/v). Las reacciones se analizaron mediante TLC y se terminaron a juzgar por el consumo del material de partida.

Las placas de TLC se visualizaron mediante absorción UV o con un reactivo de pulverización de p-anisaldehído o un reactivo de ácido fosfomolibdico (Aldrich Chemical, 20% en peso en etanol), que se activó con calor, o por tinción en una cámara de yodo. Los tratamientos se realizaron típicamente duplicando el volumen de reacción con el disolvente de reacción o disolvente de extracción y lavando luego con las soluciones acuosas indicadas usando 25% en volumen del volumen de extracción (a menos que se indique lo contrario). Las disoluciones de los productos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro antes de la filtración, y la evaporación de los disolventes se realizó a presión reducida en un evaporador rotatorio y se indicó como disolventes eliminados a vacío. La cromatografía en columna instantánea [Still et al, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)] se llevó a cabo usando gel de sílice instantánea de calidad E Merck (47-61 mm) y una razón de gel de sílice:material bruto de aproximadamente 20:1 a 50:1, a menos que se indique lo contrario. La hidrogenólisis se realizó a la presión indicada o a presión ambiente.

Los espectros de RMN H1 se registraron en un aparato Bruker que funcionaba a 400 MHz, y los espectros de RMN C<sub>13</sub> se registraron funcionando a 100 MHz. Los espectros de RMN se obtuvieron en forma de disoluciones de CDCl<sub>3</sub> (en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm y 77,00 ppm) o CD<sub>3</sub>OD (3,4 y 4,8 ppm y 49,3 ppm), o un patrón interno de tetrametilsilano (0,00 ppm) cuando fue apropiado. Se utilizaron otros disolventes de RMN cuando fue necesario. Cuando se informa sobre multiplicidades de los picos, se usan las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, br = ancho, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes. Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se expresan en Hertzios.

Los espectros de masas se obtuvieron usando LC/MS en ESI o APCI. Todos los puntos de fusión están sin corregir.

Todos los productos finales tenían una pureza mayor de 90% (LC/PDA: columna 1S Xterra, columna de 4,6 x 20 mm 3,5 μ; 2,0 ml/min, gradiente 5-95% de B a lo largo de 6 min, disolvente A: H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1%; Disolvente B: acetonitrilo con TFA al 0,1; UV 254)).

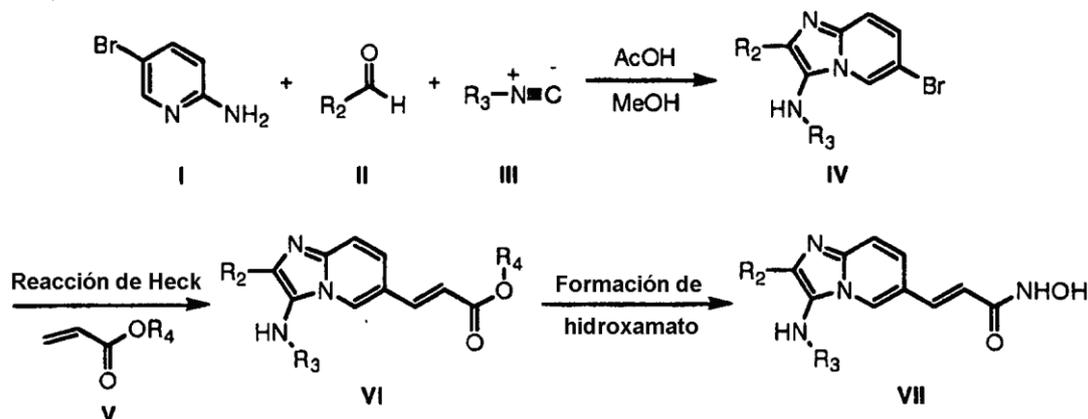
Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar las realizaciones descritas y no deben interpretarse como limitaciones de las mismas. Los compuestos adicionales, distintos de los descritos a continuación, se pueden preparar utilizando el siguiente esquema de reacción descrito, o variaciones o modificaciones apropiadas del mismo.

### Síntesis

El Esquema I ilustra el procedimiento utilizado para preparar compuestos de Fórmula VIIIa, en donde los (Y)<sub>p</sub> son hidrógenos. Específicamente, el Esquema I ilustra la reacción de aminoheterociclos de 6 miembros (reaccionante I, 4-bromo-2-aminopiridina) con un aldehído y un isonitrilo para formar 3-aminoimidazoheterociclos fusionados [Tet Lett, 1998, 39, 3635; Angew. Chem. Int. Ed. English, 1998, 2234]. Otros aminoheterociclos de 6 miembros se pueden utilizar para formar heterociclos condensados. Por analogía, se pueden hacer reaccionar aminoheterociclos de 5 miembros apropiados con un aldehído apropiado y un isonitrilo para formar imidazoheterociclos 5,5-fusionados.

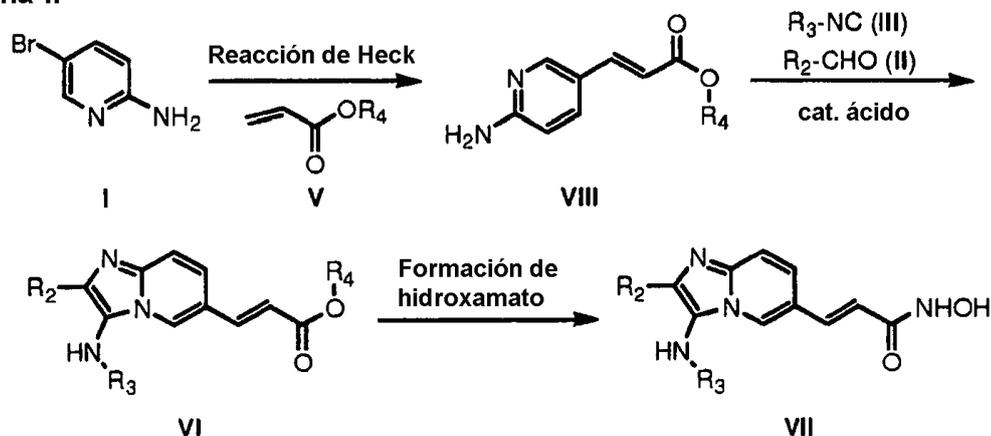
Como se ilustra en el Esquema I, un aminoheterociclo 4-bromo-2-aminopiridina (**I**) se hizo reaccionar con un aldehído **II**, y un isonitrilo **III**, en una vasija de reacción en condiciones catalizadas por ácido para proporcionar un imidazoheterociclo fusionado que porta una amina secundaria dispuesta en la posición 3 del anillo fusionado. El sustituyente halógeno (Y = halógeno, p = 1) en el anillo fusionado se puede hacer reaccionar a continuación con el acrilato de etilo **V** en condiciones de Heck para producir un éster α,β-insaturado que posteriormente se puede convertir en un ácido hidroxámico **VII**.

## Esquema I



Alternativamente, los compuestos VII se pueden preparar introduciendo en primer lugar el éster α,β-insaturado en el aminoheterociclo I para formar el intermedio VIII. Esto está seguido por una reacción en una sola vasija de tres componentes que fusiona VIII, el aldehído II, y el isonitrilo III para proporcionar el anillo fusionado VI. El éster VI se puede convertir en un ácido hidroxámico mediante métodos conocidos en la literatura. Este método alternativo de preparación se ilustra en el Esquema II.

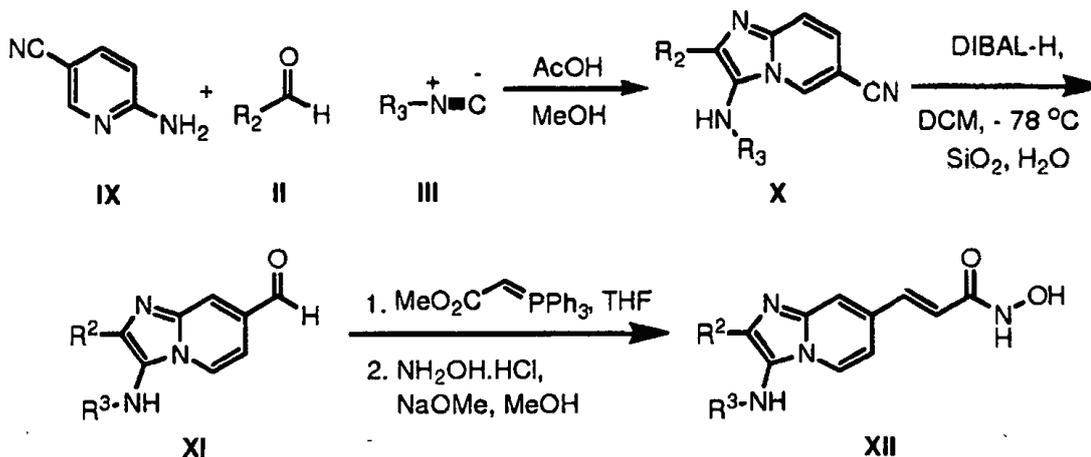
## Esquema II



Las preparaciones de alquenoilhidroxamatos sustituidos en la posición 6 se ilustran en los Esquemas III - IX.

El Esquema III ilustra el procedimiento utilizado para la preparación de compuestos de Fórmula VIIIa (en donde los (Y)<sub>p</sub> son hidrógenos) en los que el sustituyente que porta el ácido hidroxámico está en la posición 6. Utilizando 4-ciano-2-aminopiridina como una de las sustancias de partida de la reacción de tres componentes, se podría construir la estructura de la imidazopiridina. Elaboraciones adicionales mediante conversión del grupo nitrilo en el aldehído correspondiente se podrían lograr por reducción con DIBAL-H. El aldehído se podría hacer reaccionar con un reactivo de Wittig apropiado para proporcionar el éster de alquenoil deseado que podría convertirse en el hidroxamato deseado.

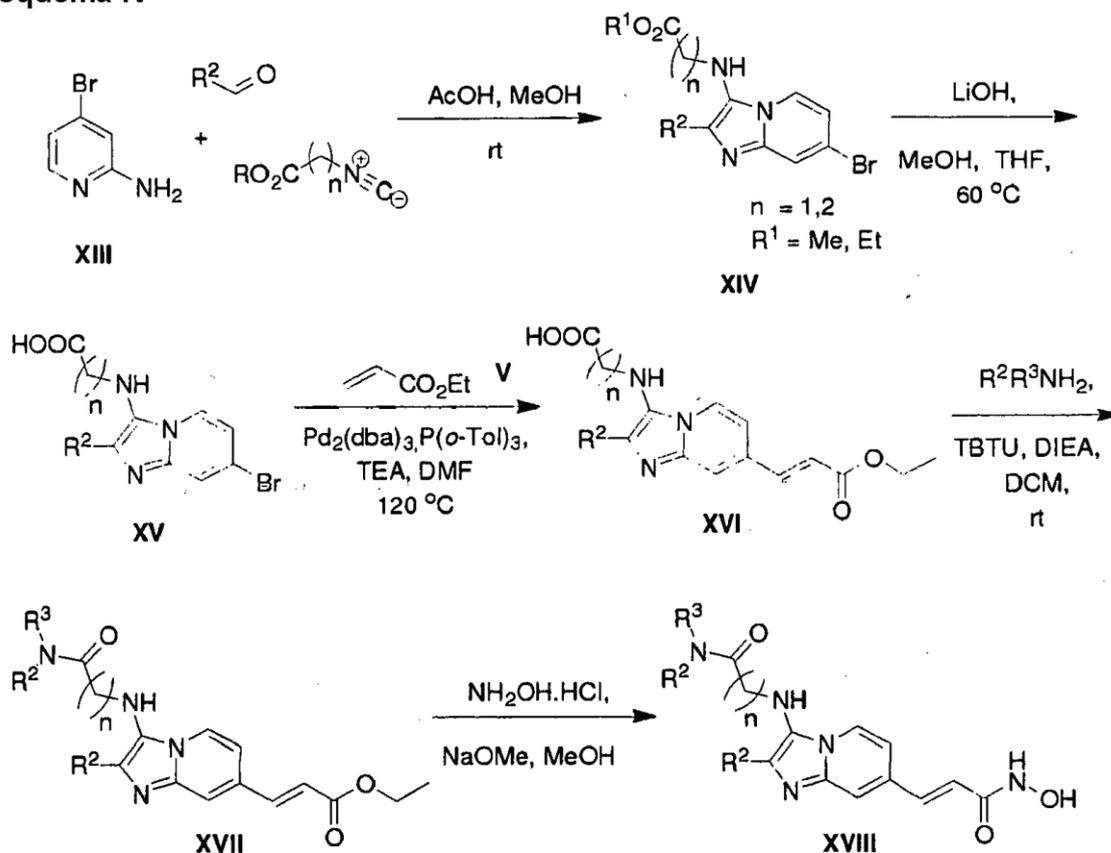
## Esquema III



El Esquema IV ilustra otro procedimiento más para preparar compuestos de Fórmula VIIIa (en donde los (Y)<sub>p</sub> son hidrógenos), mediante el uso de 4-bromo-2-aminopiridina como sustancia de partida. Las etapas de síntesis son bastante similares a las ilustradas en el Esquema I. Ambos esquemas utilizan la reacción de Heck para introducir la funcionalidad éster alquenoil que finalmente se convierte en ácido hidroxámico.

5

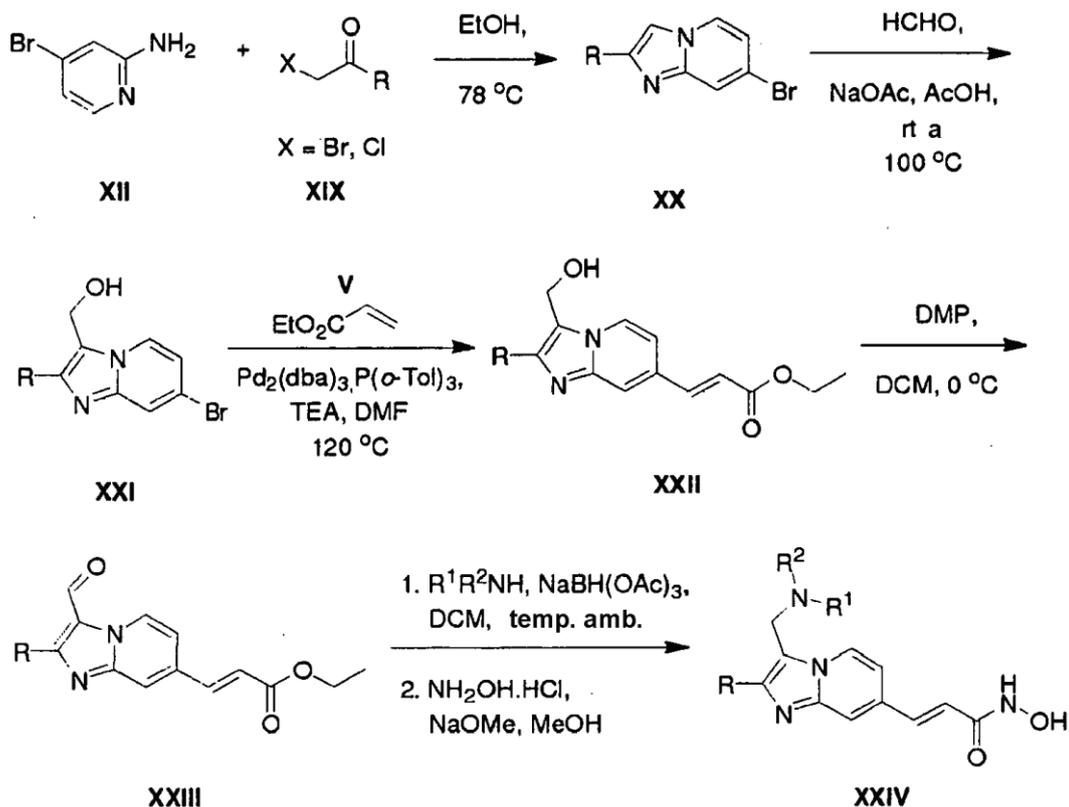
## Esquema IV



El Esquema V ilustra otro método más en la preparación de compuestos de Fórmula VIIIb, en donde los (Y)<sub>p</sub> son hidrógenos. La estructura de núcleo de imidazopiridina se construyó mediante una reacción de condensación utilizando 4-bromo-2-aminopiridina como una de las sustancias de partida [J. Med. Chem. 1998, 41, 5108]. El grupo metanol se introdujo en la posición 3 mediante reacción con formaldehído para producir el intermedio XX. Este intermedio XX se sometió a continuación a las condiciones de la reacción de Heck en la que se produjo el éter alquenoil. El grupo alcohol en XXI se oxidó a continuación al aldehído que se convirtió adicionalmente en un grupo aminoalquilo en condiciones de aminación reductiva utilizando acetoxiborohidruro de sodio. El ácido hidroxámico se formó que se ha descrito en los esquemas previos.

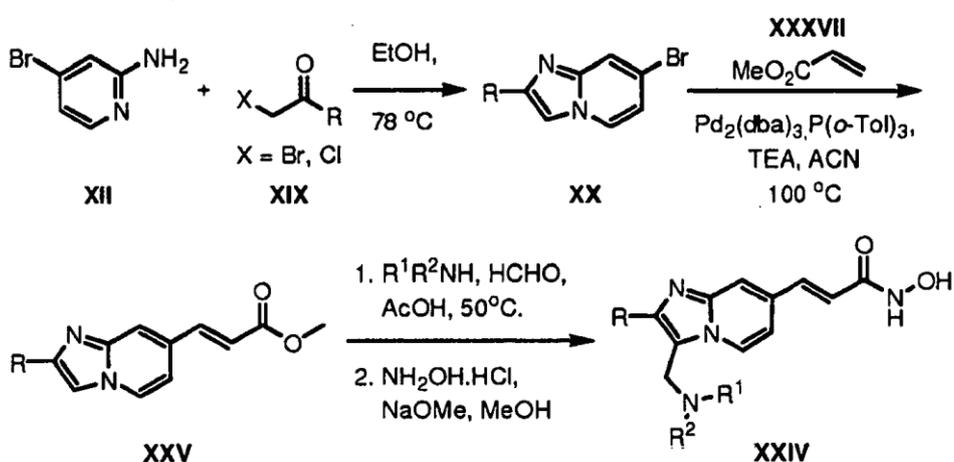
10

## Esquema V



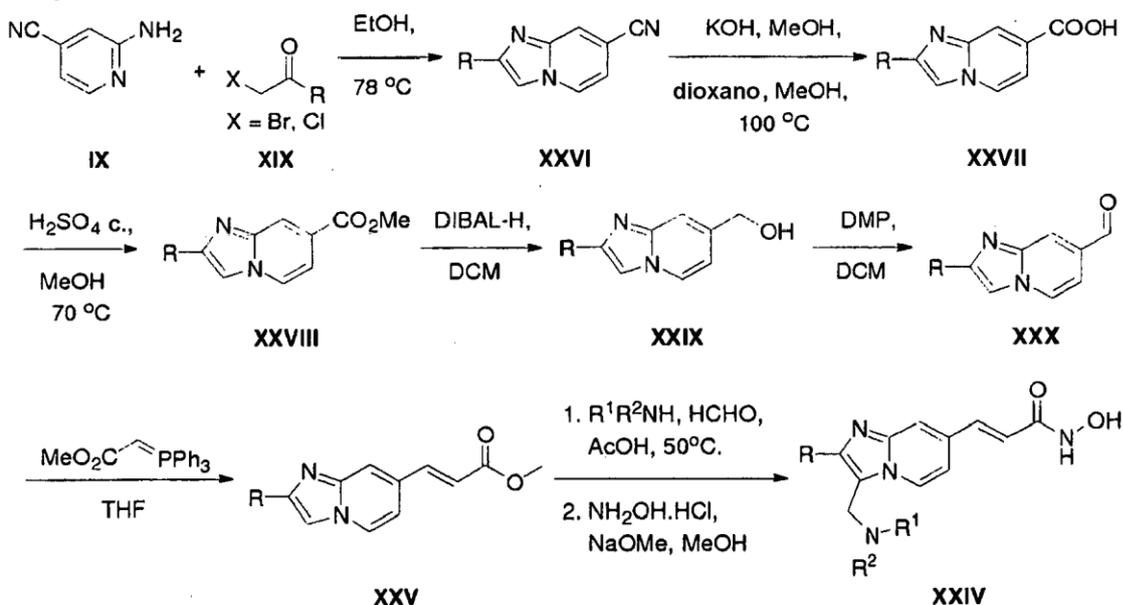
El Esquema VI ilustra otro método más en la preparación de compuestos de Fórmula VIIIb, en donde los (Y)<sub>p</sub> son hidrógenos. La estructura del núcleo de imidazopiridina se construyó mediante la reacción de condensación utilizando 4-bromo-2-aminopiridina como una de las sustancias de partida. El grupo éster alquenilo se introdujo en la posición 6 por medio de la reacción de Heck. Este intermedio **XXV** se sometió a continuación a una reacción de Mannich en la que se introdujo el grupo aminoalquilo [J. Org. Chem. 1965, 30, 2403]. Sin preparativos ni purificaciones adicionales, la sustancia bruta se convirtió en el ácido hidroxámico como se describe en los esquemas previos.

## Esquema VI



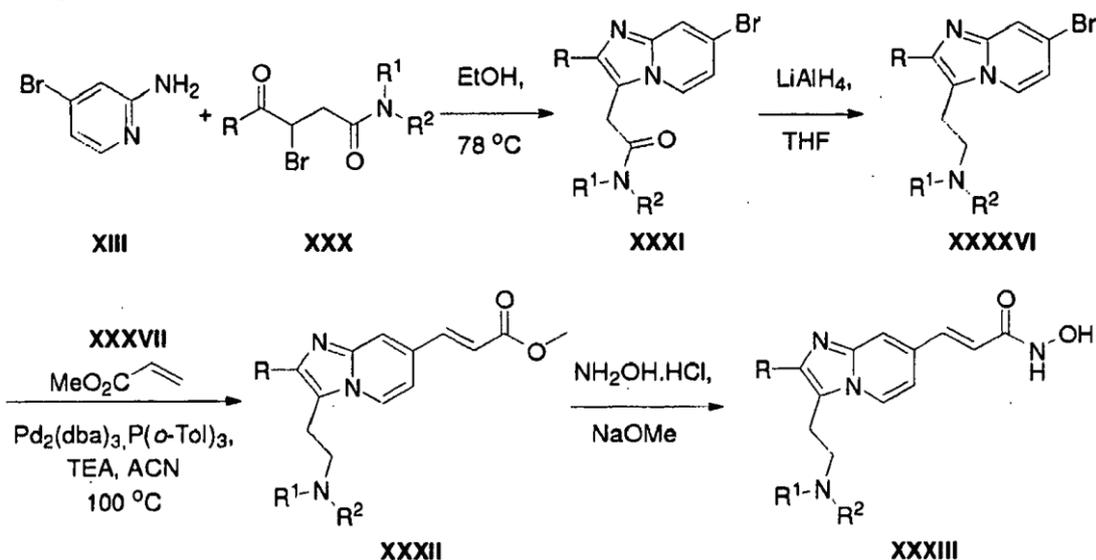
El Esquema VII otro método más para preparar compuestos de Fórmula VIIIb, en donde los (Y)<sub>p</sub> son hidrógenos. La estructura del núcleo de imidazopiridina se construyó mediante la reacción de condensación utilizando 4-ciano-2-aminopiridina como una de las sustancias de partida. El grupo éster alquenilo se introdujo en la posición 6 por medio de una serie de transformaciones orgánicas comunes (hidrólisis alcalina; esterificación; reducción con DIBAL-H; oxidación con DMP y reacción de Wittig). El intermedio **XXV** se sometió a continuación a una reacción de Mannich en la que se introdujo el grupo aminoalquilo [J. Org. Chem. 1965, 30, 2403]. Sin preparativos ni purificaciones adicionales, la sustancia bruta se convirtió en el ácido hidroxámico como se describe en los esquemas previos.

## Esquema VII



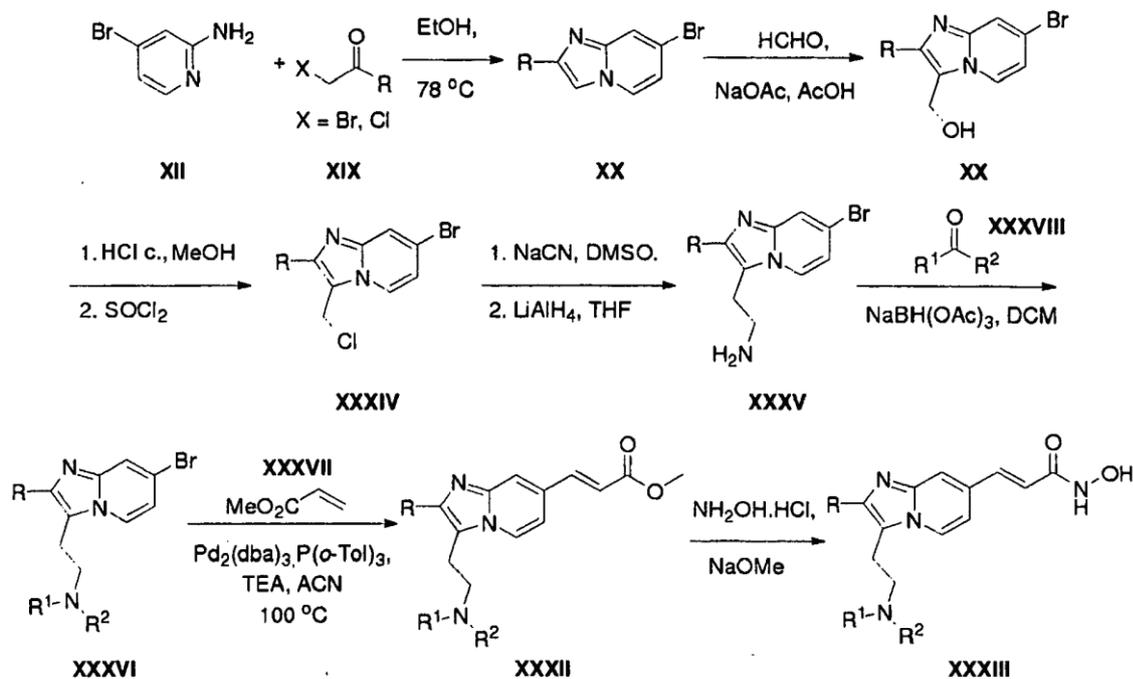
El esquema VIII ilustra otro método más para preparar los compuestos de Fórmula Ia y Ib. La estructura del núcleo de imidazopiridina se construyó mediante la reacción de condensación utilizando 4-bromo-2-aminopiridina y las bromocetoamidas **XXX** apropiadas [J. Med. Chem. 2005, 48, 292]. La amida se redujo a las aminas correspondientes antes de introducir el grupo éster alqueno en la posición 6 por medio de la reacción de Heck. El intermedio **XXXII** se convirtió a continuación en el ácido hidroxámico como se describe en los esquemas previos.

## Esquema VIII



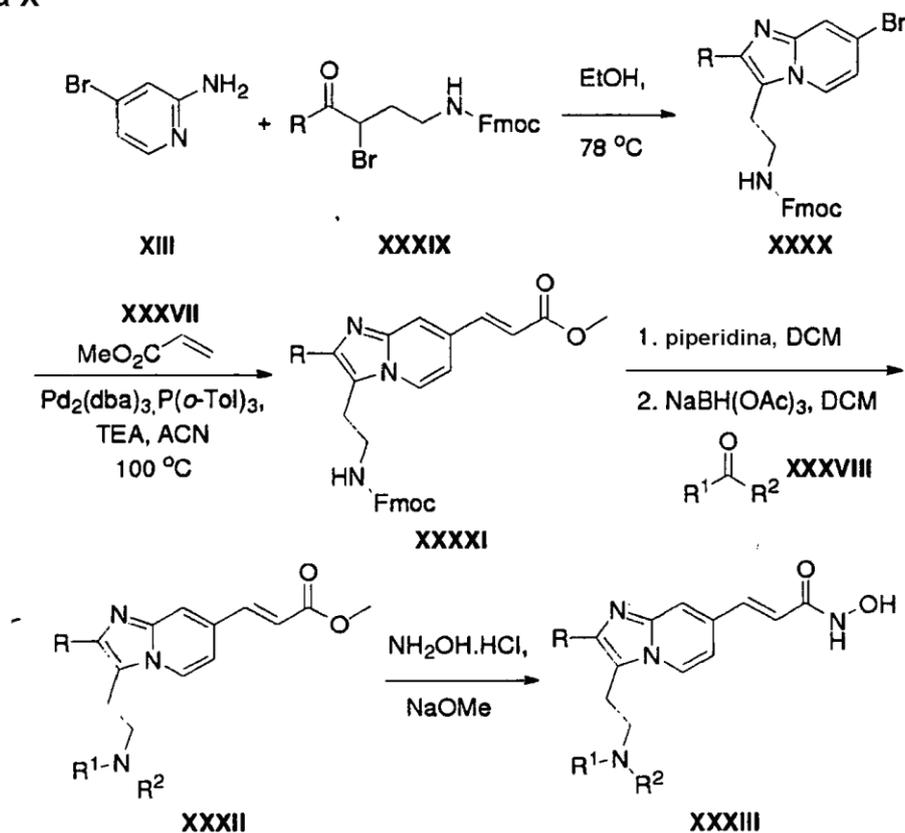
El esquema IX ilustra otro método más para preparar los compuestos de Fórmula Ia y Ib. La estructura del núcleo de imidazopiridina se construyó por medio de una reacción de condensación utilizando 4-bromo-2-aminopiridina como una de las sustancias de partidas. El grupo metanol se introdujo en la posición 3 mediante reacción con formaldehído para proporcionar el intermedio **XX**. Este intermedio **XX** se sometió a continuación a cloración y posterior reacción con NaCN para proporcionar el intermedio ciano [Eur. Pat. Appl. 266890]. La reducción adicional con LiAlH<sub>4</sub> seguida de una aminación reductiva del primero produjo el intermedio **XXXVI**. El grupo éster alqueno se introdujo en la posición 6 por medio de la reacción de Heck. El intermedio **XXXII** se convirtió a continuación en el ácido hidroxámico como se describe en los esquemas previos.

## Esquema IX

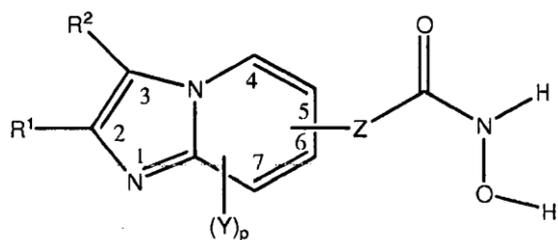


El Esquema X ilustra otro método más para preparar los compuestos de Fórmula Ia y Ib. La estructura del núcleo de imidazopiridina se construyó mediante la reacción de condensación utilizando 4-bromo-2-aminopiridina y las bromocetoamidas XXXIX apropiadas. El grupo éster alquenilo se introdujo en la posición 6 por medio de la reacción de Heck. La desprotección adicional seguida de aminación reductiva proporcionó el intermedio XXXII. El intermedio XXXII se convirtió a continuación en el ácido hidroxámico como se describe en los esquemas previos.

## Esquema X



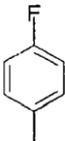
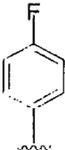
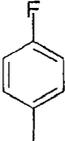
Basándose en el Esquema VIII, el Esquema IX y el Esquema X, y variando las sustancias de partida utilizadas en la síntesis, se podría preparar una amplia variedad de compuestos de Fórmula Ib, preferiblemente de Fórmula Ic, (donde  $p = 0$ ;  $Z = \text{CHCH alqueno}$ ;  $R^2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ ), incluyendo, pero no limitados a, los de la Tabla 1:

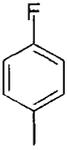
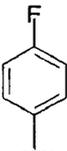
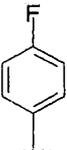
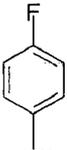
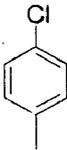


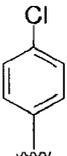
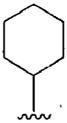
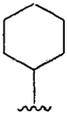
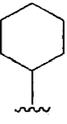
Fórmula Ib

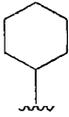
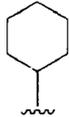
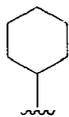
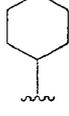
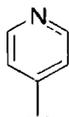
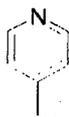
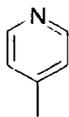
5

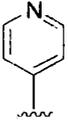
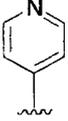
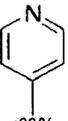
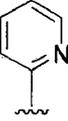
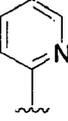
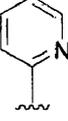
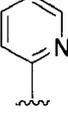
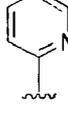
Tabla 1

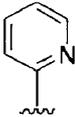
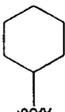
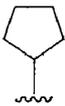
| Núm. de Compuesto | $R^1$   | $R^{26}$                              | $R^{27}$                  |
|-------------------|---|---------------------------------------|---------------------------|
| 65                | Ph  | $-\text{CH}_2\text{CH}_3$             | H                         |
| 66                | Ph  | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  | H                         |
| 67                | Ph  | $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$            | H                         |
| 68                | Ph  | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ | H                         |
| 69                | Ph  | $-\text{CH}_2\text{CH}_3$             | $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| 70                | Ph  | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  | $-\text{CH}_3$            |
| 71                | Ph  | $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$           | $-\text{CH}_3$            |
| 72                |  | $-\text{CH}_2\text{CH}_3$             | H                         |
| 73                |  | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  | H                         |
| 74                |  | $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$            | H                         |

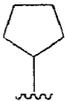
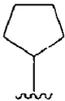
| Núm. de Compuesto | R <sup>1</sup>  | R <sup>26</sup>                                   | R <sup>27</sup>                  |
|-------------------|---|---|----------------------------------|
| 75                |    | -CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | H                                |
| 76                |    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 77                |    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | -CH <sub>3</sub>                 |
| 78                |  | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | -CH <sub>3</sub>                 |
| 79                |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | H                                |
| 80                |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | H                                |
| 81                |  | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | H                                |

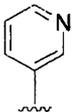
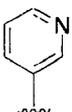
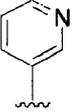
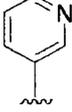
| Núm. de Compuesto | R <sup>1</sup>  | R <sup>26</sup>                                   | R <sup>27</sup>                  |
|-------------------|---|---|----------------------------------|
| 82                |    | -CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | H                                |
| 83                |    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 84                |   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | -CH <sub>3</sub>                 |
| 85                |  | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | -CH <sub>3</sub>                 |
| 86                |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | H                                |
| 87                |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | H                                |
| 88                |  | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | H                                |

| Núm. de Compuesto | R <sup>1</sup>  | R <sup>26</sup>                                   | R <sup>27</sup>                  |
|-------------------|---|---|----------------------------------|
| 89                |    | -CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | H                                |
| 90                |    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 91                |    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | -CH <sub>3</sub>                 |
| 92                |  | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | -CH <sub>3</sub>                 |
| 93                |  | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | -CH <sub>3</sub>                 |
| 94                |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | H                                |
| 95                |  | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | H                                |
| 96                |  | -CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | H                                |

| Núm. de Compuesto | R <sup>1</sup>  | R <sup>26</sup>                                   | R <sup>27</sup>                  |
|-------------------|---|---|----------------------------------|
| 97                |    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 98                |    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | -CH <sub>3</sub>                 |
| 99                |    | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | -CH <sub>3</sub>                 |
| 100               |   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | H                                |
| 101               |  | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | H                                |
| 102               |  | -CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | H                                |
| 103               |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 104               |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | -CH <sub>3</sub>                 |

| Núm. de Compuesto | R <sup>1</sup>  | R <sup>26</sup>                                   | R <sup>27</sup>                  |
|-------------------|---|---|----------------------------------|
| 105               |    | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | -CH <sub>3</sub>                 |
| 106               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>                                    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 107               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>                                    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | -CH <sub>3</sub>                 |
| 108               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>                                    | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | -CH <sub>3</sub>                 |
| 109               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>                                    | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | -CH <sub>3</sub>                 |
| 110               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>                                    | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 111               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>                                    | -CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | H                                |
| 112               |   | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 113               |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | H                                |
| 114               |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | H                                |
| 115               |  | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | H                                |
| 116               |  | -CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | H                                |
| 117               |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |

| Núm. de Compuesto | R <sup>1</sup>   | R <sup>26</sup>                                   | R <sup>27</sup>                  |
|-------------------|--|---|----------------------------------|
| 118               |   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | -CH <sub>3</sub>                 |
| 119               |   | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | -CH <sub>3</sub>                 |
| 120               |   | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | -CH <sub>3</sub>                 |
| 121               |  | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 122               | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | H                                |
| 123               | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | H                                |
| 124               | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | H                                |
| 125               | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | -CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | H                                |
| 126               | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 127               | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | -CH <sub>3</sub>                 |
| 128               | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | -CH <sub>3</sub>                 |
| 129               | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | -CH <sub>3</sub>                 |
| 130               | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 131               | -CH <sub>3</sub>   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | H                                |
| 132               | -CH <sub>3</sub>   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | H                                |
| 133               | -CH <sub>3</sub>   | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | H                                |
| 134               | -CH <sub>3</sub>   | -CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | H                                |
| 135               | -CH <sub>3</sub>   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 136               | -CH <sub>3</sub>   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | -CH <sub>3</sub>                 |

| Núm. de Compuesto | R <sup>1</sup>  | R <sup>26</sup>                                   | R <sup>27</sup>                  |
|-------------------|---|---|----------------------------------|
| 137               | -CH <sub>3</sub>  | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | -CH <sub>3</sub>                 |
| 138               | -CH <sub>3</sub>  | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | -CH <sub>3</sub>                 |
| 139               | -CH <sub>3</sub>  | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 140               |    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | H                                |
| 141               |    | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | H                                |
| 142               |   | -CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | H                                |
| 143               |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 144               |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | -CH <sub>3</sub>                 |
| 145               |  | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | -CH <sub>3</sub>                 |
| 146               |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | H                                |
| 147               |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | H                                |

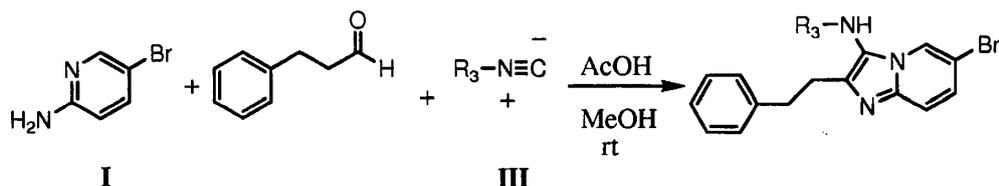
| Núm. de Compuesto | R <sup>1</sup>  | R <sup>26</sup>                                   | R <sup>27</sup>                  |
|-------------------|---|---|----------------------------------|
| 148               |    | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | H                                |
| 149               |    | -CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | H                                |
| 150               |    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 151               |    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | -CH <sub>3</sub>                 |
| 152               |  | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | -CH <sub>3</sub>                 |
| 153               |  | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | -CH <sub>3</sub>                 |
| 154               |  | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 155               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>                                    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | H                                |
| 156               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>                                    | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | H                                |
| 157               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>                                    | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                 | H                                |

Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para posibilitar a los expertos en la técnica entender más claramente y poner en práctica la materia sujeto de los mismos. No se deben considerar limitantes del alcance de la descripción, sino que son meramente ilustrativos y representativos de la misma.

#### 5 Ejemplo 1

Preparación de N-Hidroxi-3-[2-fenetil-3-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-acrilamida (Compuesto 1)

## Etapa 1: Reacción de 3 Componentes

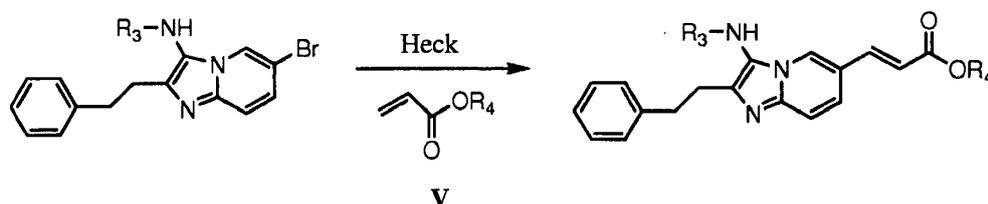


A una disolución de la amina (3,04 mmoles) en MeOH (10,0 mL) se le añadieron el aldehído (3,04 mmoles), el isonitrilo (3,04 mmoles) y AcOH (6,08 mmoles) a temp. ambiente. La reacción se agitó durante la noche. Cuando la LCMS hubo mostrado el consumo completo de la amina sustancia de partida, se añadió HCl 1 M (25 mL) hasta pH ~ 1 después de concentrar a vacío. Después se añadió NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) y se utilizó acetato de etilo (4 x 20 mL) para extraer la capa acuosa. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación con NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL), después de secarlos en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después la mezcla se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se utilizó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

(6-Bromo-2-fenetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amina

HPLC: 87,5%;  $t_R = 2,741$  min; LCMS (ESI) Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: 481,1001, encontrado 482,03 [MH]<sup>+</sup>.

## Etapa 2: Reacción de Heck

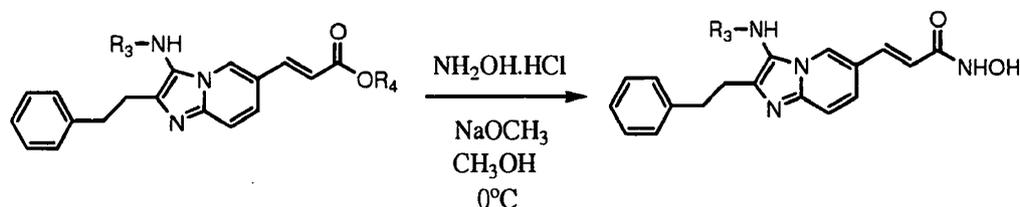


Se añadió acrilato de etilo (1,5 equiv) a una suspensión agitada de la amina (1 equiv), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,1 equiv), P(o-tol)<sub>3</sub> (0,18 equiv), Et<sub>3</sub>N (1,54 equiv) y DMF (0,32 M) a temp. ambiente. La reacción se calentó a reflujo a ~ 120°C. Cuando la sustancia de partida se hubo consumido completamente (verificado mediante LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó después con NaHCO<sub>3</sub> (2x10 mL) y salmuera (2x10 mL). La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> después de filtrar y concentrar a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea.

Éster etílico de ácido 3-[2-fenetil-3-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-acrilico

R<sub>f</sub> = 0,44 [Hexano : acetato de etilo (1:3)] HPLC: 95,6%;  $t_R = 2,532$  min; LCMS (ESI) Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>]: 501,2264, encontrado 502,17 [MH]<sup>+</sup>.

## Etapa 3: Formación de ácido hidroxámico



Se añadió NH<sub>2</sub>OH.HCl (10 equiv) a una disolución del éster (1 equiv) y MeOH (0,25 M) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C antes de introducir NaOCH<sub>3</sub> (20 equiv; disolución al 25% en peso en MeOH). Cuando la LCMS hubo mostrado el consumo completo de la sustancia de partida, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (4 x 15 mL). Los extractos orgánicos se lavaron a continuación con NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL), después de secarlos en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después la mezcla se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante el sistema Bison.

N-Hidroxi-3-[2-fenetil-3-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-acrilamida (Compuesto 1)

HPLC: 98,8%;  $t_R = 2,847$  min; LCMS (ESI) Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>]: 488,2060, encontrado 489,14 [MH]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO <sub>3</sub>): δ 10,86 (s ancho, 1H), 8,62 (s, 1 H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9,38 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 15,83 Hz, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 3H), 6,61 (d, J = 15,84 Hz, 1 H), 3,63 (s, 6H), 3,57 (s, 3H), 2,99 (s, 4H); RMN <sup>13</sup>C (100,5 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 153,6, 141,3, 140,2, 137,4, 133,4, 132,8, 131,0, 128,4, 128,4, 126,2, 124,5, 124,1, 121,9, 121,7, 113,5, 91,6, 60,0, 55,7, 33,3, 26,1.

## Ejemplo 2

Preparación de 3-[3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-2-fenetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 2)

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, utilizando las sustancias de partida apropiadas.

HPLC: 98,26%;  $t_R = 2,368$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{26}H_{24}N_4O_4$  [ $M^+$ ]: 456,1798, encontrado 457,13 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10,95 (s ancho, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,02 (d,  $J = 9,29$  Hz, 1 H), 7,88 (d,  $J = 9,33$  Hz, 1 H), 7,66 (d,  $J = 15,79$  Hz, 1 H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 3H), 6,97 (d,  $J = 1,34$  Hz, 1H), 6,78 (d,  $J = 7,88$  Hz, 1), 6,67 - 6,63 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 5,62 (s ancho, 1 H), 3,90 (d,  $J = 7,92$  Hz, 2H), 2,87 - 2,84 (m, 2H), 2,79 - 2,75 (m, 2H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_6$ -DMSO): 147,2, 146,4, 140,3, 135,8, 133,2, 128,4, 128,1, 127,8, 126,2, 125,0, 124,1, 121,8, 112,4, 109,0, 107,9, 100,8, 50,7, 33,9, 25,5.

## Ejemplo 3

Preparación de N-Hidroxi-3-[2-fenetil-3-(4-piperidin-1-il-fenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-acrilamida (Compuesto 3)

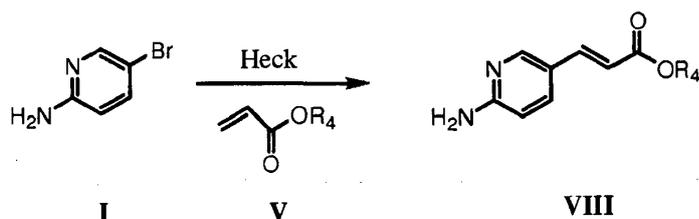
- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, utilizando las sustancias de partida apropiadas.

HPLC: 100%;  $t_R = 1,604$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{29}H_{31}N_5O_2$  [ $M^+$ ]: 481,2478, encontrado 482,21 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  8,65 (d,  $J = 10,78$  Hz, 2H), 8,09 (d,  $J = 9,44$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 9,38$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 15,82$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,53$  Hz, 2H), 7,24 - 7,13 (m, 6H), 6,70 - 6,62 (m, 3H), 3,45 (s ancho, 4H), 2,99 (s, 4H), 1,89-1,79 (m, 4H), 1,51 (s ancho, 2H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  161,8, 140,0, 137,5, 133,2, 132,8, 128,9, 128,4, 128,1, 126,2, 124,7, 124,6, 122,2, 122,0, 121,2, 117,9, 115,0, 114,3, 113,4, 55,9, 33,2, 25,9, 23,4, 20,7.

## Ejemplo 4

Preparación de 3-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-2-fenetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]- (Compuesto 4)

- 25 Etapa 1: Reacción de Heck

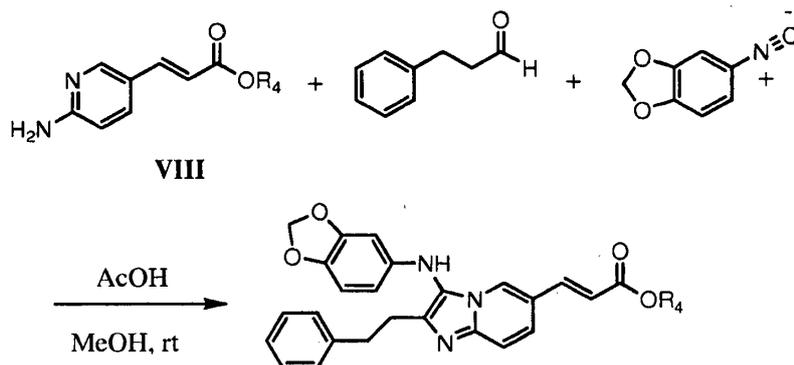


- 30 Se añadió acrilato de etilo (0,47 mL, 4,33 mmoles) a una suspensión agitada de la amina (0,50 g, 2,89 mmoles),  $Pd_2(dba)_3$  (0,2646 g, 0,289 mmoles),  $P(o-tol)_3$  (0,1583 g, 0,52 mmoles),  $Et_3N$  (0,62 mL, 4,45 mmoles) y  $CH_2Cl_2$  (12 mL) a temp. ambiente. La reacción se calentó a reflujo a  $\sim 80^\circ C$ . Cuando la sustancia de partida se hubo consumido completamente (verificado mediante LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó después con  $NaHCO_3$  (2x10 mL) y salmuera (2x10 mL). La capa orgánica se secó en  $Na_2SO_4$  después de filtrar y concentrar a vacío. El producto bruto se purificó mediante el sistema Bison y se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro [sal de ácido trifluoroacético] (75%, 0,63 g).

Éster etílico de ácido 3-(2-amino-piridin-4-il)-acrílico

- 35 HPLC: 97,5%;  $t_R = 1,114$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{10}H_{12}N_2O_2$  [ $M^+$ ]: 192,0899, encontrado 193,08 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,36 (s ancho, 1 H), 8,29 (s, 1H), 8,26 (dd,  $J = 2,00, 9,27$  Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J = 16,02$  Hz, 1 H), 6,92 (d,  $J = 9,20$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J = 16,00$  Hz, 1 H), 4,17 (q,  $J = 7,08$  Hz, 2H), 1,24 (t,  $J = 7,10$  Hz, 3H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165,9, 155,3, 139,9, 139,5, 139,3, 119,1, 118,1, 117,2, 115,2, 113,1, 60,0, 14,1.

## Etapa 2: Reacción de 3 Componentes



A una disolución de la amina (0,48 g, 1,67 mmoles) en MeOH (6,0 mL) se le añadieron (2) (0,22 mL, 1,67 mmoles), (3) (0,27 g, 1,67 mmoles) y AcOH (0,19 mL, 3,35 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. Cuando la LCMS hubo mostrado el consumo completo de la amina sustancia de partida, se añadió HCl 1 M (15 mL) hasta pH ~ 1 después de concentrar a vacío se añadió NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) y se utilizó acetato de etilo (3 x 20 mL) para extraer la capa acuosa. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación con salmuera (2 x 20 mL), después de secarlos en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después la mezcla se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea y el producto se aisló en forma de un aceite viscoso de color pardo oscuro (72%, 0,55 g).

10 Éster etílico de ácido 3-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino-2-fenetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-acrílico

R<sub>f</sub> = 0,33 [Hexano : acetato de etilo (1:1)] HPLC: 100%; t<sub>R</sub> = 3,057 min;

LCMS (ESI) Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>]: 455,1845, encontrado 456,16 [MH]<sup>+</sup>; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,79 (s, 1 H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,21 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 9,38 Hz, 1 H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 1,85, 7,85 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 15,87 Hz, 1 H), 5,89 (d, J = 2,31 Hz, 1 H), 5,85 (s, 2H), 5,74 (dd, J = 2,36, 8,29 Hz, 1 H), 4,60 (s ancho, 1H), 4,23 (q, J = 7,12 Hz, 2H), 3,02 - 2,97 (m, 4H), 1,31 (t, J = 7,12 Hz, 3H); RMN C<sub>13</sub> (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166,6, 148,6, 142,3, 142,2, 141,7, 141,1, 140,7, 140,2, 128,7, 128,3, 126,0, 124,2, 121,5, 120,8, 120,1, 118,2, 117,5, 108,7, 104,8, 100,9, 95,9, 60,6, 35,4, 29,5, 14,3.

## Etapa 3: Formación de ácido hidroxámico

20 Se añadió NH<sub>2</sub>OH.HCl (0,12 g, 1,7 mmoles) a una disolución del éster (75,1 mg, 0,17 mmoles) y MeOH (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C antes de introducir NaOCH<sub>3</sub> (0,78 mL, 3,40 mmoles; disolución al 25% en peso en MeOH). Cuando la LCMS hubo mostrado el consumo completo de la sustancia de partida, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (4 x 15 mL). Los extractos orgánicos se lavaron a continuación con NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL), después de secarlos en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después la mezcla se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante el sistema Bison y se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro [sal de ácido trifluoroacético] (62%, 67,1 mg).

3-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-2-fenetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 4)

30 HPLC: 100%; t<sub>R</sub> = 2,332 min; LCMS (ESI) Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>]: 442,1641, encontrado 443,13 [MH]<sup>+</sup>; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,55 (s, 1 H), 8,02 - 7,96 (m, 2H), 7,91 (d, J = 9,28 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 15,82 Hz, 1 H), 7,26 - 7,13 (m, 7H), 6,68 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 15,82 Hz, 1 H), 6,29 (d, J = 2,12 Hz, 1H), 5,98 (dd, J = 2,17, 8,28 Hz, 1 H), 5,89 (s, 2H), 2,97 (s, 4H); RMN C<sub>13</sub> (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 148,0, 140,5, 140,2, 140,0, 129,1, 128,9, 128,6, 128,4, 128,1, 126,2, 124,4, 122,4, 121,6, 108,6, 105,3, 100,6, 99,4, 96,5, 33,4, 26,1.

## Ejemplo 5

N-Hidroxi-3-[3-(2-metoxi-etilamino)-2-fenetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-acrilamida (Compuesto 5)

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, utilizando las sustancias de partida apropiadas.

HPLC: 100%; t<sub>R</sub> = 1,806 min; LCMS (ESI) Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: 380,1848, encontrado 380,98 [MH]<sup>+</sup>; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 10,95 (s ancho, 1H), 8,82 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 9,37 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 9,33 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 15,81 Hz, 1 H), 7,32 - 7,15 (m, 5H), 6,65 (d, J = 15,83 Hz, 1 H), 5,19 (s ancho, 1H), 3,35 (t, J = 5,28 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,07 - 3,06 (m, 2H), 3,02 - 2,99 (m, 4H).

## Ejemplo 6

3-(3-Ciclohexilamino-2-fenetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 6)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, utilizando las sustancias de partida apropiadas.

- 5 HPLC: 100%;  $t_R$  = 1,806 min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{24}H_{28}N_4O_2$  [ $M^+$ ]: 404,2212, encontrado 405,04 [ $MH^+$ ];  
 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10,94 (s ancho, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,01 (d,  $J$  = 9,48 Hz, 1H), 7,88 (d,  $J$  = 9,34 Hz, 1H), 7,75 (d,  $J$  = 15,82 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 5H), 6,64 (d,  $J$  = 15,85 Hz, 1H), 4,97 (s ancho, 1H), 3,10 - 2,99 (m, 4H), 2,73 (s ancho, 1H), 1,79 - 1,76 (m, 2H), 1,66 - 1,65 (m, 2H), 1,20 - 1,10 (m, 6H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  140,4, 135,7, 133,4, 128,7, 128,6, 128,4, 128,2, 127,5, 126,2, 124,9, 124,1, 121,8, 118,5, 115,5, 112,4, 109,5, 71,4, 57,9, 46,8, 40,1, 39,9, 39,7, 39,5, 39,3, 39,1, 38,9, 33,9, 25,6.

## 10 Ejemplo 7

N-Hidroxi-3-[2-isopropil-3-(2-metoxi-etilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-acrilamida (Compuesto 7)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, utilizando las sustancias de partida apropiadas.

- 15 HPLC: 97,27%;  $t_R$  = 1,164 min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{16}H_{22}N_4O_3$  [ $M^+$ ]: 318,1692, encontrado 319,13 [ $MH^+$ ];  
 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10,95 (s ancho, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,02 (d,  $J$  = 9,32 Hz, 1H), 7,85 (d,  $J$  = 9,32 Hz, 1H), 7,67 (d,  $J$  = 15,82 Hz, 1H), 6,65 (d,  $J$  = 15,83 Hz, 1H), 5,25 (s ancho, 1H), 3,43 (t,  $J$  = 5,43 Hz, 2H), 3,39 - 3,27 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,15 (t,  $J$  = 5,16 Hz, 2H), 1,32 (d,  $J$  = 6,97 Hz, 6H).

## Ejemplo 8

3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-3-(2-metoxi-etilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 8)

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, utilizando las sustancias de partida apropiadas.

- 25 HPLC: 100%;  $t_R$  = 1,160 min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{18}H_{26}N_4O_3$  [ $M^+$ ]: 346,2005, encontrado 347,11 [ $MH^+$ ];  
 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  8,88 (s, 1H), 8,04 (d,  $J$  = 9,42 Hz, 1H), 7,87 (d,  $J$  = 9,34 Hz, 1H), 7,67 (d,  $J$  = 15,81 Hz, 1H), 6,67 (d,  $J$  = 15,82 Hz, 1H), 5,07 (s ancho, 1H), 3,48 (t,  $J$  = 5,33 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,18 (t,  $J$  = 5,20 Hz, 2H), 2,72 (s, 2H), 0,99 (s, 9H).

## Ejemplo 9

N-Hidroxi-3-[3-(2-metoxi-etilamino)-2-pentil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-acrilamida (Compuesto 9)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, utilizando las sustancias de partida apropiadas.

- 30 HPLC: 100%;  $t_R$  = 1,787 min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{18}H_{26}N_4O_3$  [ $M^+$ ]: 346,2005, encontrado 347,16 [ $MH^+$ ];  
 RMN  $H^1$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,77 (s, 1H), 8,04 (d,  $J$  = 9,32 Hz, 1H), 7,71 (d,  $J$  = 9,32 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 15,77 Hz, 1H), 6,61 (d,  $J$  = 15,76 Hz, 1H), 3,46 (t,  $J$  = 5,08 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (t,  $J$  = 5,10 Hz, 2H), 1,37 - 1,23 (m, 6H), 0,90-0,86 (m, 3H).

## Ejemplo 10

- 35 Ácido 3-[6-(2-hidroxycarbamoil-vinil)-3-(2-metoxi-etilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-propiónico (Compuesto 10)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, utilizando las sustancias de partida apropiadas.

- 40 HPLC: 100%;  $t_R$  = 1,524 min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{16}H_{20}N_4O_5$  [ $M^+$ ]: 348,1434, encontrado 350,06 [ $MH^+$ ];  
 RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10,91 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,96 (d,  $J$  = 9,48 Hz, 1H), 7,77 (d,  $J$  = 9,28 Hz, 1H), 7,65 (d,  $J$  = 15,68 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,61 (d,  $J$  = 15,80 Hz, 1H), 5,31 (s ancho, 1H), 4,32 (d,  $J$  = 5,60 Hz, 2H), 3,38 - 3,32 (picos ocultos).

## Ejemplo 11

3-[2-Etil-3-(2-metoxi-etilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 11)

- 45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, utilizando las sustancias de partida apropiadas.

HPLC: 87,12%;  $t_R$  = 0,936 min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{15}H_{20}N_4O_3$  [ $M^+$ ]: 304,1535, encontrado 305,08 [ $MH^+$ ];

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  8,85 (s, 1 H), 8,04 (dd,  $J = 1,12, 9,44$  Hz, 1 H), 7,88 (d,  $J = 9,32$  Hz, 1 H), 7,66 (d,  $J = 15,88$  Hz, 1 H), 6,67 (d,  $J = 15,84$  Hz, 1H), 3,43 (t,  $J = 5,26$  Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,16 (t,  $J = 5,18$  Hz, 2H), 2,82 (q,  $J = 7,58$  Hz, 2H), 1,28 (t,  $J = 7,55$  Hz, 3H).

## Ejemplo 12

## 5 Ácido 3-terc-butilamino-6-(2-hidroxicarbamoil-vinil)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (Compuesto 12)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, utilizando las sustancias de partida apropiadas.

10 HPLC: 99,99%;  $t_R = 1,752$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{15}H_{18}N_4O_4$  [ $M^+$ ]: 318,1328, encontrado 274,28 [ $MH - COOH$ ] $^+$ ; RMN  $H^1$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,84 (s, 1H), 8,09 (dd,  $J = 1,53, 9,46$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 16,04$  Hz, 1 H), 7,76 (d,  $J = 9,44$  Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,74 (d,  $J = 16,02$  Hz, 1H), 1,32 (s, 9H).

## Ejemplo 13

## 3-(2-Butil-3-butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 13)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, utilizando las sustancias de partida apropiadas.

15 HPLC: 100%;  $t_R = 2,136$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{18}H_{26}N_4O_2$  [ $M^+$ ]: 330,2056, encontrado 331,34 [ $MH$ ] $^+$ ; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  10,94 (s ancho, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,01 (dd,  $J = 0,94, 8,42$  Hz, 1 H), 7,85 (d,  $J = 9,34$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 15,80$  Hz, 1 H), 6,65 (d,  $J = 15,84$  Hz, 1 H), 5,13 (s ancho, 1H), 2,99 (t,  $J = 7,16$  Hz, 2H), 2,79 (t,  $J = 7,45$  Hz, 2H), 1,71 -1,63 (m, 1H), 1,56 -1,49 (m, 2H), 1,42 -1,32 (m, 4H), 0,94 - 0,88 (m, 6H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_6$ -DMSO): 161,9, 135,5, 133,4, 128,8, 128,5, 127,4, 124,9, 124,3, 121,9, 118,4, 112,3, 47,2, 32,0, 30,3, 23,1, 21,7, 19,5, 13,8, 13,6.

20

## Ejemplo 14

## N-Hidroxi-3-(2-isopropil-3-isopropilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-acrilamida (Compuesto 14)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, utilizando las sustancias de partida apropiadas.

25 HPLC: 99,21%;  $t_R = 1,432$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{16}H_{22}N_4O_2$  [ $M^+$ ]: 302,1743, encontrado 303,30 [ $MH$ ] $^+$ ; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,05 (dd,  $J = 1,04, 9,41$  Hz, 1 H), 7,90 (d,  $J = 9,34$  Hz, 1 H), 7,75 (d,  $J = 15,84$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 15,85$  Hz, 1 H), 3,38 - 2,27 (m, 2H), 1,32 (d,  $J = 6,98$  Hz, 6H), 1,13 (d,  $J = 6,28$  Hz, 6H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_6$ -DMSO): 161,9, 136,2, 134,0, 133,5, 128,8, 126,2, 125,3, 124,5, 121,9, 121,1, 112,3, 48,3, 23,7, 22,8, 21,5.

## 30 Ejemplo 15

## (E)-N-hidroxi-3-(3-(2-metoxietilamino)-2-(2,4,4-trimetilpentil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)acrilamida (Compuesto 15)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, utilizando las sustancias de partida apropiadas.

## Ejemplo 16

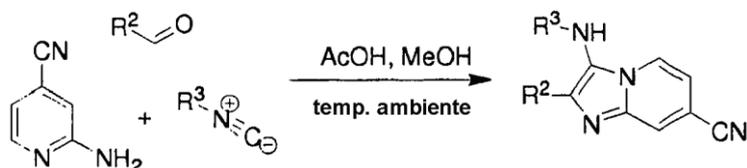
## 35 (E)-N-hidroxi-3-(3-(2-metoxietilamino)-2-(2,4,4-trimetilpentil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)acrilamida (Compuesto 16)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema III utilizando las sustancias de partida apropiadas.

## Ejemplo 17

## Preparación de (E)-N-hidroxi-3-(3-(2-metoxietilamino)-2-pentilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acrilamida (Compuesto 17)

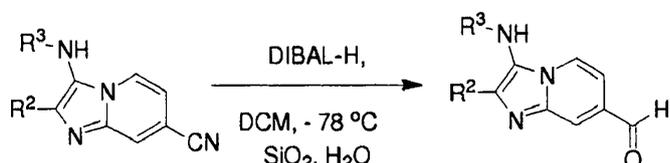
## 40 Etapa 1: Reacción de componentes múltiples



A una disolución de 4-ciano-2-aminopiridina (0,27 mg, 2,24 mmoles) en MeOH (7,45 mL) se le añadió el aldehído

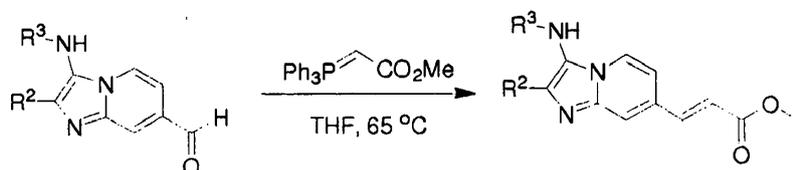
(2,24 mmoles), el isonitrilo (2,24 mmoles) y AcOH (260  $\mu$ L, 4,48 mmoles) a temp. ambiente. La reacción se agitó durante la noche y se verificó mediante LCMS/TLC. Cuando se hubo completado la reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 N hasta pH  $\sim$  1. La mezcla se evaporó a continuación. Después se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se utilizó acetato de etilo para la extracción. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación con salmuera, antes de secar en sulfato de sodio anhidro. Después la mezcla se filtró y se concentró. El producto bruto se utilizó inmediatamente sin purificación adicional (Tetrahedron Letters, 1998, 39, 3635).

Etapa 2: Reducción de nitrilo



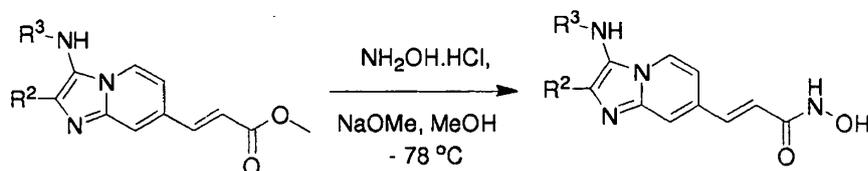
Se añadió lentamente DIBAL-H (1,70 mL, 1,70 mmoles) a una disolución secada previamente del nitrilo (0,33 g, 1,13 mmoles) y DCM (5 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se dejó que la reacción se templara hasta  $40^{\circ}\text{C}$  a lo largo de 1 h. La hidrólisis se efectuó añadiendo lentamente una mezcla homogénea de gel de sílice y agua. Después de agitar durante 1h a  $0^{\circ}\text{C}$ , se añadieron sólidos de carbonato de potasio y sulfato de magnesio anhidros, los sólidos se separaron mediante filtración y se enjuagaron cuidadosamente con DCM. Los disolventes se evaporaron y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (European Journal of Organic Chemistry, 1999, 2609-2621).

Etapa 3: Reacción de Wittig



El reactivo de Wittig (0,12 g, 0,37 mmoles) se añadió lentamente a una disolución agitada del aldehído (0,11 g, 0,37 mmoles) y THF (4 mL) y se dejó que la reacción se templara hasta  $65^{\circ}\text{C}$  durante la noche. Cuando la LCMS indicó la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea.

Etapa 4: Formación de ácido hidroxámico



A una disolución agitada del éster (27,6 mg, 0,08 mmoles),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (55,4 mg, 0,80 mmoles), MeOH (159  $\mu$ L) a  $-78^{\circ}\text{C}$  se le añadió NaOMe (365  $\mu$ L, 1,60 mmoles). Después se dejó que la mezcla se templara a temperatura ambiente. La reacción se verificó mediante LCMS. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  antes de añadir lentamente ácido clorhídrico 1N lentamente para solubilizar la mezcla. Se añadieron pequeñas cantidades de  $\text{H}_2\text{O}$  y MeOH si fue necesario para disolver la mezcla. El producto bruto se purificó inmediatamente mediante HPLC prep. de fase inversa.

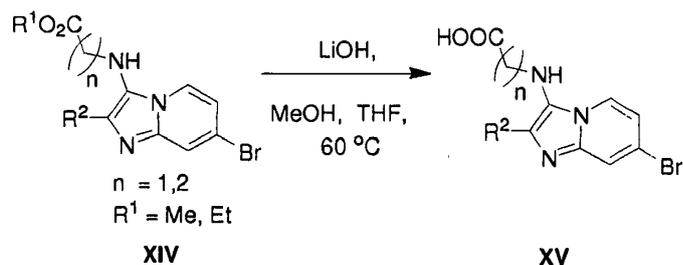
(E)-N-hidroxi-3-(3-(2-metoxietilamino)-2-pentilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acrilamida (Compuesto 17)

HPLC: 98,86%;  $t_R = 1,697$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$  [ $\text{M}^+$ ]: 346,431; encontrado 347,12 [ $\text{MH}^+$ ]; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,60 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J = 7,4, 1,4$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 3,51 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,25 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 2,88 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,45 - 1,38 (m, 4H), 0,97 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100,5 MHz, MeOD): 140,1, 137,8, 137,2, 130,8, 130,3, 126,6, 124,8, 114,9, 113,3, 111,9, 73,2, 59,2, 59,0, 32,6, 29,4, 24,8, 23,4, 14,2.

Ejemplo 18

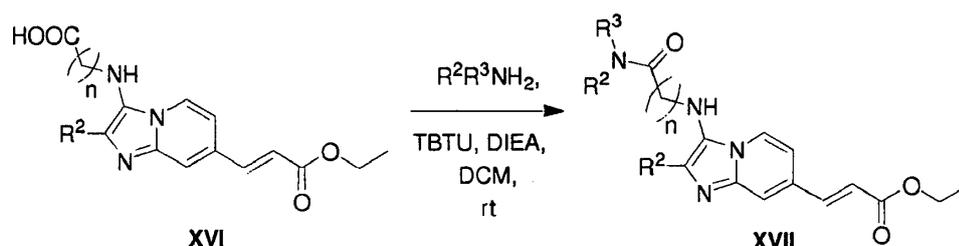
Preparación de (E)-3-(3-(3-(etilamino)-3-oxopropilamino)-2-hexilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-hidroxiacrilamida (Compuesto 18)

## Etapa 1: Hidrólisis del éster



5 A una disolución agitada del éster (0,39 g, 1,06 mmoles), MeOH (1,6 mL) y THF (8,4 mL) se le añadió LiOH (45,7 mg, 1,9 mmoles) y la reacción se agitó a 65°C durante 4 h. Cuando se completó la reacción, la mezcla de reacción se evaporó. El producto bruto se utilizó inmediatamente sin purificación adicional.

## Etapa 2: Acilación



10 A una disolución del ácido (40,0 mg, 0,103 mmoles), DCM (2,0 mL) y DIEA (25,6 µL, 0,155 mmoles) a temperatura ambiente se le añadió TBTU (49,7 mg, 0,155 mmoles). Después de agitar durante ~0,5 h, se añadió la amina (0,155 mmoles). Cuando se consumió completamente la sustancia de partida, se añadió acetato de etilo (20 mL) para diluir la mezcla. El contenido orgánico se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, antes de secar en sulfato de sodio anhidro. Después la mezcla se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se utilizó inmediatamente sin purificación adicional.

(E)-3-(3-(3-(etilamino)-3-oxopropilamino)-2-hexilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-hidroxiacrilamida (Compuesto 18)

15 HPLC: 96,26%;  $t_R = 1,845$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{20}H_{31}N_5O_3$  [ $M^+$ ]: 401,50, encontrado 402,16 [ $MH^+$ ]<sup>+</sup>; RMN  $H^1$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,75 (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 9,19$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 3,27 - 3,24 (m, 2H), 3,10 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,78 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 2,39 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,34 - 1,31 (picos ocultos), 1,29 - 1,25 (picos ocultos), 1,01 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 0,82 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz, MeOD):  $\delta$  173,8, 162,5, 137,6, 131,1, 130,3, 130,0, 126,6, 126,3, 122,5, 112,9, 45,2, 37,3, 35,3, 32,6, 30,1, 29,7, 24,9, 23,6, 14,8 14,4.

## Ejemplo 19

(E)-3-(3-(3-(2-(dimetilamino)etilamino)-3-oxopropilamino)-2-hexilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-hidroxiacrilamida (Compuesto 19)

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

30 HPLC: 99,95%;  $t_R = 1,494$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{23}H_{36}N_6O_3$  [ $M^+$ ]: 444,57, encontrado 445,18 [ $MH^+$ ]<sup>+</sup>; RMN  $H^1$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,96 (s, 1H), 8,11 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 6,71 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 3,62 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,35 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,86 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 2,59 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 1,8 - 1,72 (m, 2H), 1,43 - 1,4 (m, 2H), 1,37 - 1,34 (m, 4H), 0,91 (t,  $J = 4,6$  Hz, 3H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  175,4, 165,0, 163,0, 137,6, 135,7, 130,8, 130,2, 130,0, 126,8, 126,5, 122,5, 112,9, 58,6, 44,8, 43,9, 36,8, 35,8, 32,6, 30,0, 29,8, 24,8, 23,6, 14,3.

## Ejemplo 20

3-(3-[2-(2-Dimetilamino-etilcarbamoil)-etilamino]-2-hexil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 20)

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

HPLC: 97,59%;  $t_R = 1,524$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{23}H_{36}N_6O_3$  [ $M^+$ ]: 444,58; encontrado 445,13 [ $MH^+$ ]<sup>+</sup>; RMN

$H^1$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,66 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 6,79 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1 H), 3,59 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,36 - 3,32 (m, 2H), 3,28 - 3,25 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,89 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 2,58 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,44 - 1,31 (m, 6H), 0,92 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  175,1, 164,5, 140,3, 137,9, 137,1, 130,5, 130,0, 126,3, 125,0, 115,2, 111,8, 58,4, 44,9, 43,8, 37,1, 35,7, 32,6, 30,1, 29,8, 24,9, 23,6, 14,3.

## Ejemplo 21

3-[3-(2-Butilcarbamoil-etilamino)-2-hexil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 21)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

10 HPLC: 99,99%;  $t_R = 2,301$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{23}H_{35}N_5O_3$  [ $M^+$ ]: 429,565; encontrado 430,12 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,65 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 6,77 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 3,33 - 3,33 (m, 2H), 3,19 - 3,16 (m, 2H), 2,89 - 2,86 (m, 2H), 2,49 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,51 - 1,33 (m, 12H), 0,95 - 0,90 (m, 6H).

## Ejemplo 22

15 3-[3-(2-terc-Butilcarbamoil-etilamino)-2-hexil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 22)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

HPLC: 99,99%;  $t_R = 2,331$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{23}H_{36}N_5O_3$  [ $M^+$ ]: 429,565; encontrado 430,12 [ $MH^+$ ].

## Ejemplo 23

20 3-{2-Hexil-3-[2-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-etilamino]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 23)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

25 HPLC: 99,99%;  $t_R = 2,228$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{21}H_{28}F_3N_5O_3$  [ $M^+$ ]: 455,481; encontrado 456,07 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,64 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 6,79 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 5,48 (s, 2H), 3,98 - 3,91 (m, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 2H), 2,93 - 2,81 (m, 2H), 1,78 - 1,73 (m, 2H), 1,44 - 1,30 (m, 6H), 0,92 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  174,5, 164,5, 140,2, 137,9, 137,1, 130,6, 129,9, 126,3, 124,9, 121,3, 115,0, 111,9, 54,8, 44,8, 36,9, 32,6, 30,0, 29,7, 24,9, 23,6, 14,3.

## Ejemplo 24

3-{2-Hexil-3-[2-(2-metoxi-etilcarbamoil)-etilamino]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 24)

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

35 HPLC: 99,99%;  $t_R = 1,875$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{22}H_{33}N_5O_4$  [ $M^+$ ]: 431,537; encontrado 432,13 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,64 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 6,78 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 3,46 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 2H), 2,88 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,51 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,44 - 1,30 (m, 6H), 0,92 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  174,1, 164,5, 140,2, 137,9, 137,2, 130,6, 130,0, 126,4, 124,9, 115,0, 111,9, 71,9, 58,9, 45,1, 40,3, 37,2, 32,6, 30,1, 29,8, 24,9, 23,6, 14,4.

## Ejemplo 25

3-{2-Hexil-3-[2-(2-metilsulfanil-etilcarbamoil)-etilamino]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 25)

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

45 HPLC: 98,07%;  $t_R = 2,109$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{22}H_{33}N_5O_3S$  [ $M^+$ ]: 447,602; encontrado 448,07 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,64 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 7,85 (s, 1 H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 6,78 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 3,46 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 2H), 2,88 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,51 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,44-1,30 (m, 6H), 0,92 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  174,1, 164,5, 140,2, 137,9, 137,2, 130,6, 130,0, 126,4, 124,9, 115,0, 111,9, 71,9, 58,9, 45,1, 40,3, 37,2, 32,6, 30,1, 29,8, 24,9, 23,6, 14,4.

## Ejemplo 26

3-[2-Hexil-3-(2-prop-2-inilcarbamoil-etilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 26)

## ES 2 470 766 T3

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

5 HPLC: 99,08%;  $t_R = 1,985$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{22}H_{29}N_5O_3$  [ $M^+$ ]: 411,506; encontrado 412,11 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,65 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 6,78 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 5,49 (s, 2H), 3,96 (d,  $J = 2,5$  Hz, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,88 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,51 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,45 - 1,30 (m, 6H), 0,92 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  173,6, 164,5, 140,3, 137,9, 137,1, 130,6, 129,9, 126,4, 124,9, 115,1, 111,9, 80,6, 72,3, 44,9, 37,1, 132,6, 30,1, 29,7, 29,4, 24,9, 23,6, 14,4.

Ejemplo 27

10 3-{2-Hexil-3-[2-(1-hidroximetil-2-metil-propilcarbamoil)-etilamino]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Ejemplo 27)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

15 HPLC: 90,50%;  $t_R = 2,049$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{24}H_{37}N_5O_4$  [ $M^+$ ]: 459,591; encontrado 460,14 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,68 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 7,84 (s, 1 H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 6,78 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1 H), 3,79 - 3,74 (m, 1 H), 3,64 (dd,  $J = 4,4, 11,2$  Hz, 1 H), 3,55 (dd,  $J = 6,7, 11,2$  Hz, 1 H), 3,36 - 3,34 (m, 2H), 2,89 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 2,57 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 1,91 - 1,83 (m, 1 H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,45 - 1,29 (m, 6H), 0,98 - 0,90 (m, 9H).

Ejemplo 28

20 3-{3-[2-(2-Dietilamino-etilcarbamoil)-etilamino]-2-hexil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 28)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

HPLC: 99,99%;  $t_R = 1,622$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{25}H_{40}N_6O_3$  [ $M^+$ ]: 472,634; encontrado 473,14 [ $MH^+$ ].

Ejemplo 29

25 3-[3-(2-Etilcarbamoil-etilamino)-2-hexil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 29)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

30 HPLC: 91,98%;  $t_R = 1,926$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{21}H_{31}N_5O_3$  [ $M^+$ ]: 401,511; encontrado 402,10 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,48 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,64 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 6,67 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 3,68 - 3,35 (m, 2H), 3,27 - 3,25 (m, 2H), 2,83 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,46 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 1,78 - 1,74 (m, 1 H), 1,42 - 1,33 (m, 2H), 1,12 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 0,93 - 0,91 (m, 3H).

Ejemplo 30

35 3-[3-(2-Dimetilcarbamoil-etilamino)-2-hexil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 30)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

35 HPLC: 99,9%  $t_R = 1,990$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{21}H_{31}N_5O_3$  [ $M^+$ ]: 401,50, encontrado 402,10 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,71 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,73 (d,  $J = 19,0$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 6,77 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 3,27-3,25 (m, 2H), 3,10 (d,  $J = 2,6$  Hz, 3H), 2,97 (d,  $J = 2,8$  Hz, 3H), 2,88 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,71 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 1,77 (s ancho, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 6H), 0,92 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

Ejemplo 31

40 3-{3-[2-(Cianometil-metil-carbamoil)-etilamino]-2-hexil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 31)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

45 HPLC: 99,9%  $t_R = 1,958$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{22}H_{30}N_6O_3$  [ $M^+$ ]: 426,51, encontrado 430,11 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,56 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 3,43-3,43 (m, 2H), 3,07 - 3,07 (m, 2H), 2,82 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,46 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 1,72 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,31 - 1,23 (m, 6H), 0,94 - 0,82 (m, 3H).

## Ejemplo 32

3-(3-{2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-carbamoil]-etilamino}-2-hexil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 32)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

- 5 HPLC: 99,9%;  $t_R$  = 1,631 min LCMS (ESI) Calculado para  $C_{24}H_{38}N_5O_3[M^+]$ : 458,61, encontrado 459,15  $[MH]^+$ ; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,64 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1 H), 7,66 (d,  $J$  = 15,7 Hz, 1H), 7,54 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 1H), 6,73 (d,  $J$  = 15,7 Hz, 1H), 3,79 (s ancho, 2H), 3,37 - 3,35 (m, 2H), 3,27 - 3,25 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 2,86 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 2,76 (s ancho, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 2H), 1,43 - 1,30 (m, 6H), 0,92 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).

## Ejemplo 33

- 10 3-(2-Hexil-3-{2-[(2-hidroxi-etil)-propil-carbamoil]-etilamino}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Ejemplo 33)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

- 15 HPLC: 99,9%;  $t_R$  = 2,137 min LCMS (ESI) Calculado para  $C_{24}H_{37}N_5O_4[M^+]$ : 459,58, encontrado 460,13  $[MH]^+$ ; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,69 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,68 (d,  $J$  = 15,2 Hz, 1 H), 7,62 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1 H), 6,76 (d,  $J$  = 15,8 Hz, 1 H), 3,73-3,68 (m, 2H), 3,51 (t,  $J$  = 6,00 Hz, 2H), 3,41 - 3,38 (m, 2H), 3,34 - 3,33 (picos ocultos), 2,87 (t,  $J$  = 7,69 Hz, 2H), 2,77 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 1 H), 2,74 (t,  $J$  = 5,8 Hz, 1 H), 1,77 (t,  $J$  = 5,1 Hz, 2H), 1,70 - 1,64 (m, 1 H), 1,62 - 1,56 (m, 1 H), 1,45 - 1,30 (m, 6H), 0,98-0,89 (m, 6H).

## Ejemplo 34

- 20 N-Hidroxi-3-(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-acrilamida (Compuesto 34)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema V y Ejemplo 38 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

- 25 HPLC: 99,99%;  $t_R$  = 1,345 min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{16}H_{13}N_3O_2 [M^+]$ : 279,299; encontrado 280,01  $[MH]^+$ ; RMN  $H^1$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,72 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,91 - 7,89 (m, 2H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 3H), 6,80 (d,  $J$  = 15,7 Hz, 1H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  164,4, 142,6, 140,9, 139,6, 137,1, 131,7, 130,7, 129,9, 128,2, 127,5, 125,2, 115,8, 112,7, 112,5.

## Ejemplo 35

3-{3-[2-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propilcarbamoil)-etilamino]-2-hexil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 35)

- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

- 35 HPLC: 99,9%;  $t_R$  = 1,666 min, LCMS (ESI) Calculado para  $C_{26}H_{42}N_6O_3[M^+]$ : 486,65, encontrado 487,19  $[MH]^+$ ; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,67 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 6,78 (d,  $J$  = 15,8 Hz, 1 H), 3,38 - 3,35 (m, 2H), 3,22 (s, 1 H), 3,02 (s, 1 H), 2,96 (s, 1 H), 2,91 - 2,87 (m, 2H), 2,62 (t,  $J$  = 6,45 Hz, 2H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,45 - 1,35 (m, 6H), 1,10 (s, 1 H), 0,92 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  173,3, 138,3, 135,1, 128,5, 128,0, 124,3, 113,3, 109,8, 64,9, 45,4, 45,1, 43,1, 35,0, 34,9, 30,6, 28,1, 27,8, 22,9, 22,7, 21,6, 12,4.

## Ejemplo 36

3-[2-Hexil-3-(2-metilcarbamoil-etilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 36)

- 40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

- 45 HPLC: 99,9%;  $t_R$  = 1,800 min, LCMS (ESI) Calculado para  $C_{20}H_{29}N_5O_3[M^+]$ : 387,484, encontrado 388,12  $[MH]^+$ ; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,68 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 6,78 (d,  $J$  = 15,8 Hz, 1 H), 3,36 - 3,34 (m, 2H), 3,22 (s, 1 H), 2,98 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,91 - 2,87 (m, 2H), 2,62 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 2H), 2,49 (t,  $J$  = 6,2 Hz, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 6H), 0,94 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  172,5, 124,4, 113,0, 110,0, 35,1, 30,6, 28,1, 27,8, 24,3, 22,9, 21,6, 12,4.

## Ejemplo 37

3-{2-Hexil-3-[2-(isopropil-metil-carbamoil)-etilamino]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 37)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

5 HPLC: 99,9%;  $t_R$  = 2,301 min, LCMS (ESI) Calculado para  $C_{23}H_{35}N_5O_3[M^+]$ : 429,565, encontrado 430,12  $[MH]^+$ ; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,74 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 6,78 (d,  $J$  = 16,9 Hz, 1 H), 4,24 - 4,22 (m, 1H), 3,37- 3,34 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,88 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 2H), 2,76 (dt,  $J$  = 6,4 Hz, 28,2Hz, 2H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,45 - 1,29 (m, 6H), 1,24 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 1 H), 1,13 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 1 H), 0,92 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  124,5, 122,9, 109,9, 30,6, 28,1, 27,8, 21,6,18,4,17,6,12,4.

Ejemplo 38

10 3-(2-Hexil-3-{2-[isopropil-(2-metoxi-etil)-carbamoil]-etilamino]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 38)

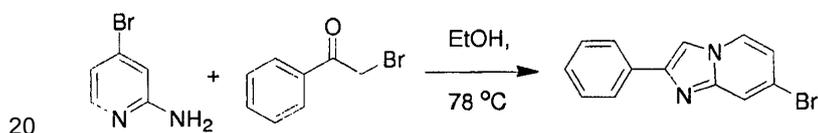
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

15 HPLC: 99,9%;  $t_R$  = 2,381 min, LCMS (ESI) Calculado para  $C_{25}H_{39}N_5O_4[M^+]$ : 473,618, encontrado 474,15  $[MH]^+$ ; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,70 (dd,  $J$  = 13,6, 72 Hz, 1H), 7,84 (s, 1 H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 6,78 (d,  $J$  = 15,7 Hz, 1 H), 3,53 (s, 3H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 3,37 - 3,33 (m, 4H), 2,88 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 2,76 (dt,  $J$  = 6,0, 2,4 Hz, 2H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 6H), 1,24 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H), 1,21 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 0,92 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 39

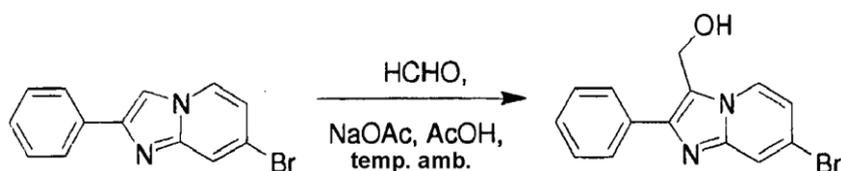
Preparación de 3-(3-Butilaminometil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 39)

Etapa 1: Reacción de condensación



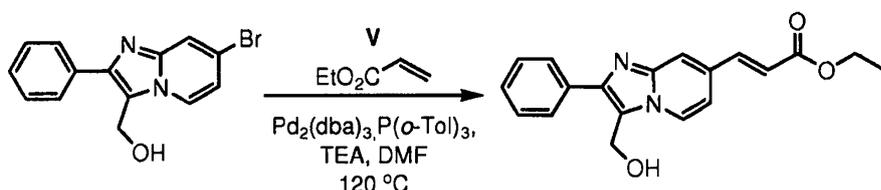
25 A una disolución agitada de la amino-piridina (0,10 g, 0,578 mmoles) y EtOH (1,4 mL) se le añadió la cetona (0,14 g, 0,6934 mmoles) y la mezcla se agitó después a 78°C durante 4 h. Cuando se hubo completado la reacción, el contenido se evaporó. Se añadió una disolución saturada de carbonato de sodio y se utilizó acetato de etilo para extraer la capa acuosa. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación con agua y después con salmuera, antes de secar en sulfato de sodio anhidro. Después se filtró y se concentró el contenido. El producto bruto se utilizó inmediatamente sin purificación adicional (Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41(25), 5108).

Etapa 2: Hidroximetilación



35 A una disolución agitada del bromuro de arilo (179 mg, 0,656 mmoles), HCHO (315  $\mu$ L, 4,20 mmoles) y AcOH (572  $\mu$ L) se le añadió NaOAc (203 mg, 2,47 mmoles). Cuando se hubo completado la reacción, el contenido se evaporó. Se añadió una disolución saturada de carbonato de sodio y se utilizó acetato de etilo para extraer la capa acuosa. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación con agua y después con salmuera, antes de secar en sulfato de sodio anhidro. Después se filtró y se concentró el contenido. El producto bruto se utilizó inmediatamente sin purificación adicional (Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41(25), 5108).

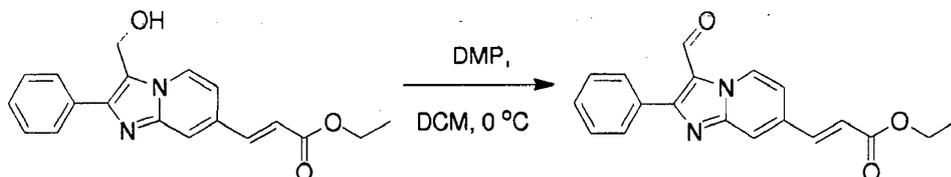
Etapa 3: Reacción de Heck



Se añadió acrilato de etilo (1,5 equiv) a una suspensión agitada de la amina (1 equiv),  $Pd_2(dba)_3$  (0,03 equiv),  $P(o-tol)_3$  (0,08 equiv),  $Et_3N$  (2,0 equiv) y DMF (0,3 M) a temp. ambiente. La reacción se calentó a reflujo a  $\sim 120^\circ C$ .

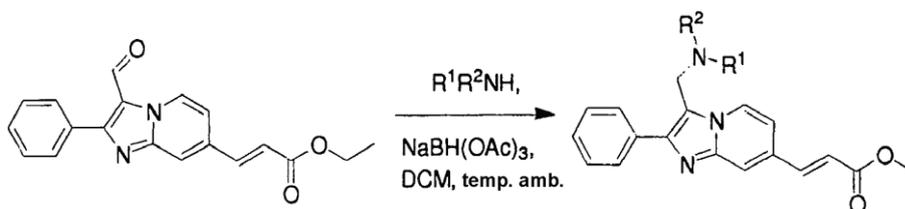
Cuando la sustancia de partida se hubo consumido completamente (verificado mediante LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó después con NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 mL) y salmuera (2 x 10 mL). La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> después de filtrar y concentrar a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea.

## 5 Etapa 4: Oxidación



A una disolución agitada del alcohol (162 mg, 0,50 mmoles) en DCM (25 mL) a 0 °C se le añadió DMP (319 mg, 0,75 mmoles). Cuando se hubo completado la reacción, se añadió una disolución de bicarbonato de sodio y sulfato de sodio saturados (mezcla 1:1). Se utilizó DCM para extraer la capa acuosa. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro después de filtrar y concentrar. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea.

## Etapa 5: Aminación reductiva



A una disolución agitada del aldehído (43,9 mg, 0,137 mmoles) y amina (0,821 mmoles) en DCM (10 mL) se le añadió NABH(OAc)<sub>3</sub> (120 mg, 0,548 mmoles). Cuando se hubo completado la reacción, el contenido se diluyó con DCM. El contenido orgánico se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, antes de secar en sulfato de sodio anhidro. Después se filtró y se concentró el contenido. El producto bruto se utilizó inmediatamente sin purificación adicional.

## 3-(3-Butilaminometil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 39)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 39 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

HPLC: 99,99%;  $t_R = 1,000$  min; LCMS (ESI) Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: 364,449; encontrado 365,07 [MH]<sup>+</sup>; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,76 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,81 - 7,79 (m, 2H), 7,64 - 7,52 (m, 5H), 6,71 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 4,92 (picos ocultos, 2H), 2,93 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 1,57 - 1,51 (m, 2H), 1,29 - 1,24 (m, 2H), 0,87 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H); RMN C<sub>13</sub> (100,5 MHz, d<sub>4</sub>-MeOD):  $\delta$  164,9, 146,8, 137,9, 137,8, 131,9, 131,0, 130,5, 130,1, 127,2, 123,2, 115,8, 114,3, 113,6, 39,8, 28,8, 20,8, 13,7.

## Ejemplo 40

## N-Hidroxi-3-{3-[(metil-propil-amino)-metil]-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-acrilamida (Compuesto 40)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 39 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

HPLC: 99,99%;  $t_R = 0,630$  min; LCMS (ESI) Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: 364,449; encontrado 365,03 [MH]<sup>+</sup>; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,81 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,96 (s, 1 H), 7,81 - 7,79 (m, 2H), 7,69 - 7,56 (m, 5H), 6,73 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 5,03 (s, 2H), 2,96 - 2,94 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,61 - 1,57 (m, 2H), 0,79 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H); RMN C<sub>13</sub> (100,5 MHz, d<sub>4</sub>-MeOD):  $\delta$  164,9, 147,2, 145,6, 138,3, 137,8, 131,7, 131,3, 130,7, 130,2, 127,3, 123,6, 115,6, 113,9, 113,5, 58,3, 40,2, 18,4, 10,9.

## Ejemplo 41

## N-Hidroxi-3-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-acrilamida (Compuesto 41)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 39 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

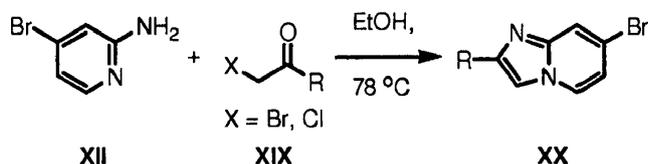
HPLC: 100,00%;  $t_R = 0,348$  min; LCMS (ESI) Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: 217,085; encontrado 218,03 [MH]<sup>+</sup>;

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,57 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (s, 1 H), 7,58 (d,  $J$  = 15,8 Hz, 1 H), 7,54 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 6,68 (d,  $J$  = 15,8 Hz, 1 H), 2,46 (d,  $J$  = 0,9 Hz, 3H).

Ejemplo 42

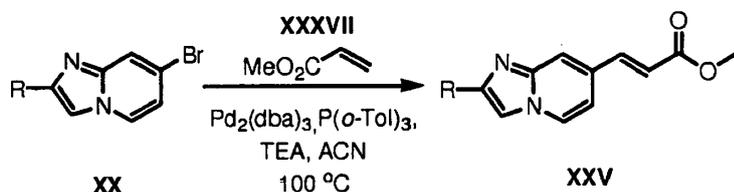
Preparación de 3-(3-Butilaminometil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 42)

5 Etapa 1: Reacción de condensación



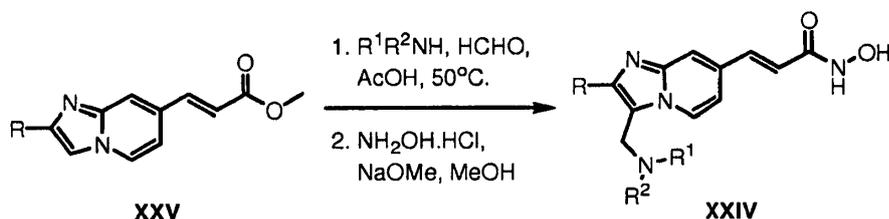
10 A una disolución agitada de la amino-piridina **XII** (0,10 g, 0,578 mmoles) y EtOH (1,4 mL) se le añadió la cetona **XIX** (0,14 g, 0,6934 mmoles) y la mezcla se agitó después a 78°C durante 4 h. Cuando se hubo completado la reacción, el contenido se evaporó. Se añadió una disolución saturada de carbonato de sodio y se utilizó acetato de etilo para extraer la capa acuosa. Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación con agua y después con salmuera, antes de secar en sulfato de sodio anhidro. Después se filtró y se concentró el contenido. El producto bruto se utilizó inmediatamente sin purificación adicional (Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41(25), 5108).

Etapa 2: Reacción de Heck



15 Se añadió acrilato de metilo (1,5 equiv) a una suspensión agitada de la amina **XX** (1 equiv),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,02 equiv),  $\text{P}(o\text{-Tol})_3$  (0,05 equiv),  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,0 equiv) y  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,3 M) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo a ~100°C. Cuando la sustancia de partida se hubo consumido completamente (verificado mediante LCMS), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó después con  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera. La capa orgánica se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  después de filtrar y concentrar a vacío. El producto bruto se purificó mediante  
 20 cromatografía en columna instantánea.

Etapa 3: Reacción de Mannich y formación de ácido hidroxámico



25 La amina (3,0 equiv) se añadió lentamente a una disolución agitada del éster metílico de imidazol[1,2-a]piridinilo **XXV** (1,0 equiv), disolución de formaldehído (3,0 equiv) y AcOH (20 equiv) y la mezcla se calentó hasta 50°C. Cuando se consumió completamente la sustancia de partida (verificado mediante LCMS), el producto bruto se utilizó inmediatamente para la siguiente etapa.

30 A una disolución agitada de la sustancia bruta de la reacción de Mannich y  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (20 equiv) se le añadió  $\text{NaOMe}$  (40 equiv) a -78°C. Se dejó que la mezcla de reacción se templara lentamente a temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción, la mezcla se enfrió a 0°C antes de utilizar HCl 1 M para sofocar la reacción. Se añadieron pequeñas cantidades de MeOH y  $\text{H}_2\text{O}$  para solubilizar la mezcla. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa.

3-(3-Butilaminometil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 42)

35 HPLC: 100,00%;  $t_R$  = (LC/PDA: columna Xterra 1S, columna de 4,6 x 20 mm 3,5 $\mu$ ; 2,0 ml/min, gradiente de B de 1 a 10% a lo largo de 6 min, Disolvente A:  $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1%; Disolvente B: acetonitrilo con TFA al 0,1; UV 254): 0,332 min; LCMS (ESI) Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 302,174; encontrado 303,11 [ $\text{MH}^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,74 (dd,  $J$  = 7,1, 7,2 Hz, 1H), 7,93 (d,  $J$  = 14,6, 1 H), 7,72 - 7,61 (m, 2H), 6,80 (d,  $J$  = 15,6 Hz, 1 H), 5,03 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,47 (q,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 1,01 (t,  $J$  = 3,0 Hz, 2H).

## Ejemplo 43

3-{2-terc-Butil-3-[(2-dietilamino-etilamino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 43)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

- 5 HPLC: 100,00%;  $t_R = 0,628$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{21}H_{33}N_5O_2$  [ $M^+$ ]: 387,263; encontrado 388,21 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,84 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70 - 7,67 (m, 2H), 6,82 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 4,44 (s, 2H), 3,34 - 3,33 (m, 4H), 3,27 - 3,20 (m, 4H) 1,58 (s, 9H), 1,31 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6H).

## Ejemplo 44

3-(3-[(2-Dimetilamino-etil)-etil-amino]-metil)-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 44)

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

- 15 HPLC: 98,14%;  $t_R = 1,216$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{23}H_{29}N_5O_2$  [ $M^+$ ]: 407,518; encontrado 408,16 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,86 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1 H), 8,03 (s, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 3H), 7,71 - 7,64 (m, 4H), 6,86 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 5,09 (picos ocultos), 3,27 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,90 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,79 (s, 6H), 1,04 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  164,3, 141,6, 137,9, 136,8, 132,0, 130,7, 130,4, 130,0, 129,1, 128,6, 127,6, 125,8, 120,9, 116,0, 112,2, 55,3, 52,9, 48,3, 47,4, 46,9,43,9, 9,8.

## Ejemplo 45

3-[3-(terc-Butilamino-metil)-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 45)

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

HPLC: 98,86%;  $t_R = 0,881$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{21}H_{24}N_4O_2$  [ $M^+$ ]: 364,449; encontrado 365,12 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,82 (s, 1H), 7,96 (s, 1 H), 7,82 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 5H), 6,74 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 4,90 (picos ocultos), 1,41 (s, 9H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  164,5, 143,8, 143,5, 140,0, 137,3, 131,8, 131,5, 130,6, 130,3, 129,5, 127,7, 124,5, 119,3, 116,4, 114,9, 114,2, 59,7, 34,4, 25,6.

- 25 Ejemplo 46

N-Hidroxi-3-{2-fenil-3-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-acrilamida (Compuesto 46)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

- 30 HPLC: 92,99%;  $t_R = 1,889$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{19}H_{17}F_3N_4O_2$  [ $M^+$ ]: 390,365; encontrado 391,07 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,92 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,78 - 7,76 (m, 3H), 7,71 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 7,65 - 7,63 (m, 3H), 6,86 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 4,92 (picos ocultos), 4,43 (s, 2H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  164,3, 141,6, 141,4, 136,8, 136,6, 131,9, 130,6, 130,1, 129,1, 128,7, 127,7, 125,9, 122,5, 119,1, 116,2, 115,7, 111,9, 49,9 (picos ocultos), 42,1.

## Ejemplo 47

- 35 3-{3-[(2-Dietilamino-etilamino)-metil]-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 47)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

- 40 HPLC: 97,82%;  $t_R = 0,680$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{23}H_{29}N_5O_2$  [ $M^+$ ]: 407,518; encontrado 408,17 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  9,09 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 2H), 7,73 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1 H), 7,67 - 7,66 (m, 3H), 7,56 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 6,80 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 5,01 (s, 2H), 3,51 - 3,50 (m, 4H), 3,21 (t,  $J = 7,2$  Hz, 4H), 1,28 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  164,3, 142,3, 141,3, 140,3, 136,9, 132,1, 130,8, 130,3, 129,3, 128,8, 125,3, 122,2, 120,2, 116,4, 115,8, 112,7, 49,1, 43,5, 40,8, 8,9.

## Ejemplo 48

N-Hidroxi-3-(3-[(2-hidroxi-etil)-propil-amino]-metil)-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-acrilamida (Compuesto 48)

- 45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

HPLC: 99,99%;  $t_R = 0,758$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{22}H_{26}N_4O_3$  [ $M^+$ ]: 394,475; encontrado 395,11 [ $MH^+$ ];

## ES 2 470 766 T3

RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,83 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,79 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 3H), 7,56 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 7,49 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 5,10 (s, 2H), 3,98 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 2,78 - 2,74 (m, 2H), 1,43 - 1,39 (m, 2H), 1,35 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 0,52 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  164,8, 146,3, 145,0, 138,7, 137,7, 131,4, 131,1, 130,7, 130,4, 128,0, 123,8, 115,1, 114,4, 113,9, 57,4, 55,8, 55,5, 45,6, 35,1, 17,1, 10,8, 9,3.

### Ejemplo 49

3-(2-terc-Butil-3-butilaminometil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 49)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

10 HPLC: 94,10%;  $t_R = 0,706$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{19}H_{28}N_4O_2$  [ $M^+$ ]: 344,221; encontrado 345,18 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,38 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (d,  $J = 15,8$ , 1 H), 7,21 (d,  $J = 7,2$ , 1H), 6,55 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 4,84 (picos ocultos), 3,20 - 3,12 (m, 2H), 1,73 - 1,65 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,44 - 1,38 (m, 2H), 0,95 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

### Ejemplo 50

15 3-{2-terc-Butil-3-[(metil-propil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 50)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

20 HPLC: 100,00%;  $t_R = (LC/PDA: \text{Columna Xterra 1S, columna de } 4,6 \times 20 \text{ mm } 3,5\mu; 2,0 \text{ ml/min, gradiente de B de } 1 \text{ a } 10\% \text{ a lo largo de } 6 \text{ min, Disolvente A: } H_2O \text{ con TFA al } 0,1\% \text{ TFA; Disolvente B: acetonitrilo con TFA al } 0,1; UV 254): 0,499 \text{ min; LCMS (ESI) Calculado para } C_{19}H_{28}N_4O_2$  [ $M^+$ ]: 344,221; encontrado 345,20 [ $MH^+$ ].

### Ejemplo 51

3-(3-Dietilaminometil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 51)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

25 HPLC: 99,16%;  $t_R = 0,708$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{21}H_{24}N_4O_2$  [ $M^+$ ]: 364,449; encontrado 365,13 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,88 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (d,  $J = 3,5$  Hz, 2H), 7,71 - 7,69 (m, 4H), 7,61 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 7,68 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 5,04 (picos ocultos), 3,16 - 3,15 (m, 4H), 1,12 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  164,7, 145,9, 144,7, 139,4, 137,5, 131,7, 130,8, 130,5, 127,8, 124,2, 116,4, 114,8, 114,6, 113,9, 47,5, 44,6, 8,3.

30 Ejemplo 52

3-{3-[(Etil-propil-amino)-metil]-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 52)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

35 HPLC: 99,99%;  $t_R = 1,808$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{22}H_{26}N_4O_2$  [ $M^+$ ]: 378,476; encontrado 379,13 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,88 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 - 7,69 (m, 4H), 7,61 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 6,81 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 5,06 (picos ocultos), 3,19 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 2,96 (s ancho, 2H), 1,55 (s ancho, 2H), 1,15 (t,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 0,72 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  164,9, 148,4, 146,1, 138,1, 137,4, 132,4, 131,1, 130,6, 130,3, 127,2, 122,9, 116,3, 113,3, 53,8, 45,4, 17,5, 10,9, 8,6.

### Ejemplo 53

40 3-{3-[(Ciclopropilmetil-propil-amino)-metil]-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 53)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

45 HPLC: 99,99%;  $t_R = 1,136$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{24}H_{28}N_4O_2$  [ $M^+$ ]: 404,514; encontrado 405,12 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,79 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 8,01 (s, 1 H), 7,84 - 7,82 (m, 2H), 7,72 - 7,65 (m, 5H), 6,81 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 5,11 (s, 2H), 3,07 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,97 - 2,93 (m, 2H), 1,49 - 1,47 (m, 2H), 1,07 (s ancho, 1 H), 0,73 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 0,65 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 0,39 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  164,6, 145,4, 144,5, 139,7, 137,4, 131,8, 130,9, 130,4, 127,7, 124,5, 114,7, 114,6, 114,1, 58,7, 54,7, 44,9, 17,4, 10,9, 6,5, 5,0.

## Ejemplo 54

3-{3-[(sec-Butil-propil-amino)-metil]-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 54)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

5 HPLC: 91,38%;  $t_R = 1,190$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{24}H_{30}N_4O_2$  [ $M^+$ ]: 406,534; encontrado 407,14 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,66 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,68 - 7,64 (m, 6H), 6,79 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 5,01 (picos ocultos), 3,23 - 3,20 (m, 1 H), 2,90 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 1,72 (s ancho, 3H), 1,59 - 1,55 (m, 1 H), 1,17 (s ancho, 3H), 0,84 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 0,73 (s ancho, 3H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD): 164,9, 137,9, 137,6, 137,1, 132,4, 131,8, 131,1, 130,7, 130,4, 130,0, 128,3, 127,1, 123,2, 116,1, 113,4, 61,6, 52,8, 24,7, 19,8, 13,0, 11,3, 10,8.

## 10 Ejemplo 55

3-{3-(2,6-Dimetil-morfolin-4-ilmetil)-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 55)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

15 HPLC: 98,36%;  $t_R = 1,332$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{23}H_{26}N_4O_3$  [ $M^+$ ]: 406,486; encontrado 407,08 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  9,02 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,83 - 7,76 (m, 3H), 7,71 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1 H), 7,68 - 7,60 (m, 3H), 6,85 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 4,31 (d,  $J = 2,5$  Hz, 2H), 4,03 - 4,00 (m, 2H), 2,73 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 2,40-2,39 (m, 2H), 1,15 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  164,4, 159,2, 141,9, 141,3, 138,3, 136,9, 131,9, 130,6, 130,3, 129,3, 128,1, 125,6, 120,3, 117,5, 115,5, 114,6, 112,3, 67,7, 58,8, 51,1, 18,1.

## Ejemplo 56

20 3-{3-[[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 56)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

25 HPLC: 99,02%;  $t_R = 1,289$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{23}H_{26}N_4O_3$  [ $M^+$ ]: 394,475; encontrado 395,12 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,82 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 3H), 7,64 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 7,70 - 7,69 (m, 3H), 6,84 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,78 (t,  $J = 4,3$  Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,42 (s ancho, 2H), 3,04 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 1,00 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  164,7, 145,9, 144,8, 138,9, 137,6, 131,5, 130,8, 130,7, 130,4, 127,8, 124,0, 114,9, 114,6, 114,5, 114,1, 67,8, 59,3, 25,6, 8,4.

## Ejemplo 57

3-{3-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 57)

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

35 HPLC: 99,99%;  $t_R = 0,899$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{23}H_{27}N_5O_3$  [ $M^+$ ]: 405,502; encontrado 406,10 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,95 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,78 - 7,59 (m, 7H), 6,88 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 4,20 (s, 2H), 3,52 (d,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 3,21 - 3,04 (m, 6H), 2,49 (t,  $J = 11,0$  Hz, 2H), 1,31 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  164,4, 142,2, 141,0, 138,6, 137,0, 131,8, 130,6, 130,3, 129,3, 128,3, 125,5, 120,1, 115,5, 112,5, 52,9, 52,6, 50,4, 50,1, 9,5.

## Ejemplo 58

3-{3-(4-Bencil-piperidin-1-ilmetil)-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 58)

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

45 HPLC: 97,12%;  $t_R = 1,941$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{29}H_{30}N_4O_2$  [ $M^+$ ]: 466,585; encontrado 467,10 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,86 (s, 1H), 7,92 (s, 1 H), 7,78 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 7,64 - 7,59 (m, 5H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,17 - 7,13 (m, 1 H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,75 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1 H), 4,99 (s, 2H), 3,45 - 3,43 (m, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 2H), 2,49 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 1,72 - 1,68 (m, 3H), 1,40 - 1,37 (m, 2H); RMN  $C_{13}$  (100,5 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  164,9, 147,3, 145,6, 140,3, 138,2, 137,9, 131,7, 131,2, 130,6, 130,2, 130,1, 129,4, 127,5, 123,4, 115,6, 113,8, 113,2, 53,7, 42,6, 36,2, 33,9, 29,9.

## Ejemplo 59

3-{3-[(2,2-Dimetil-propilamino)-metil]-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 59)

## ES 2 470 766 T3

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

5 HPLC: 98,57%;  $t_R = 1,196$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{22}H_{26}N_4O_2$  [ $M^+$ ]: 378,47; encontrado 379,12 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,90 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 7,66 - 7,67 (m, 5H), 6,80 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,76 (s, 2H), 0,93 (s, 9H);

Ejemplo 60

N-Hidroxi-3-(2-fenil-3-pirrolidin-1-ilmetil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-acrilamida (Compuesto 60)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

10 HPLC: 98,79%;  $t_R = 0,513$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{21}H_{22}N_4O_2$  [ $M^+$ ]: 362,42; encontrado 363,29 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  8,92 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,49 - 7,61 (m, 4H), 7,45 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,38 (s ancho, 2H), 2,89 (s ancho, 2H), 1,79 (s ancho, 4H).

Ejemplo 61

15 3-{3-[(Ciclopropilmetil-amino)-metil]-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 61)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

20 HPLC: 97,36%;  $t_R = 0,846$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{21}H_{22}N_4O_2$  [ $M^+$ ]: 362,42; encontrado 363,28 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,84 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 7,58 - 7,66 (m, 5H), 6,76 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 4,94 (picos ocultos), 2,95 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,02 - 1,06 (m, 1H), 0,63 - 0,68 (m, 2H), 0,33 - 0,37 (m, 2H).

Ejemplo 62

3-(3-Ciclopropilaminometil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 62)

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

HPLC: 94,09%;  $t_R = 0,595$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{20}H_{20}N_4O_2$  [ $M^+$ ]: 348,40; encontrado 349,17 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,87 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 7,04$  Hz, 2H), 7,65 - 7,68 (m, 5H), 6,79 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,62 - 2,63 (q, 1H), 0,78 (s, 2H), 0,64 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H).

Ejemplo 63

30 3-[3-Butilaminometil-2-(4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxiacrilamida (Compuesto 63)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

35 HPLC: 99,99%;  $t_R = 1,151$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{21}H_{23}FN_4O_2$  [ $M^+$ ]: 382,439; encontrado 383,28 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,77 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 - 7,82 (m, 2H), 7,62 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 3H), 6,72 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 4,91 (picos ocultos), 3,00 - 2,96 (m, 2H), 1,62 - 1,54 (m, 2H), 1,33 - 1,27 (m, 2H), 0,90 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H);

Ejemplo 64

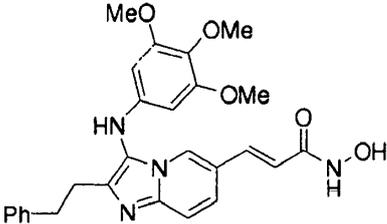
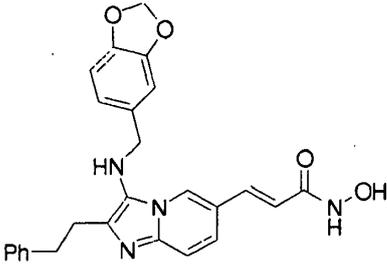
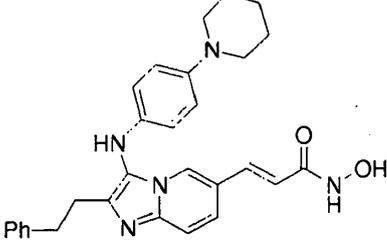
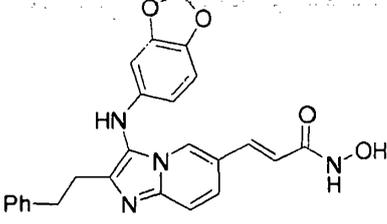
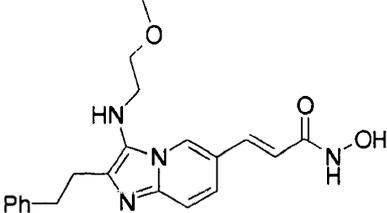
3-[3-(terc-Butilamino-metil)-2-(4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida (Compuesto 64)

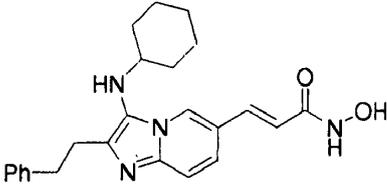
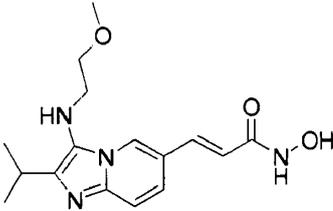
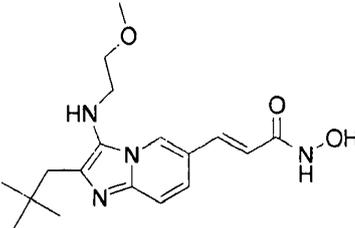
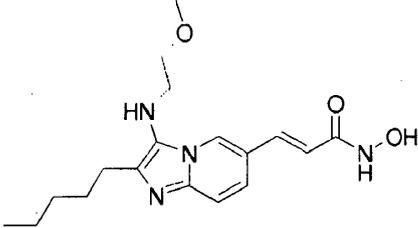
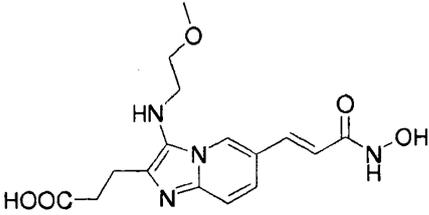
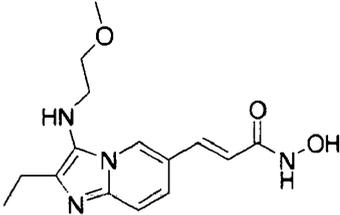
40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 42 utilizando las sustancias de partida apropiadas.

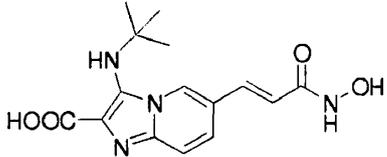
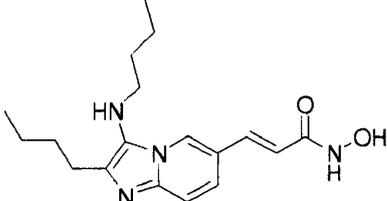
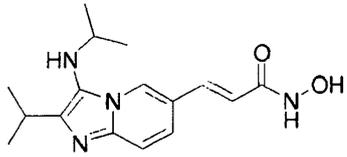
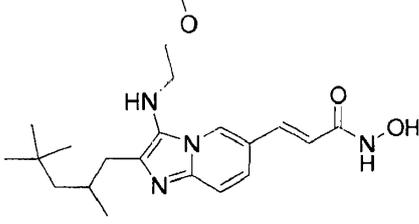
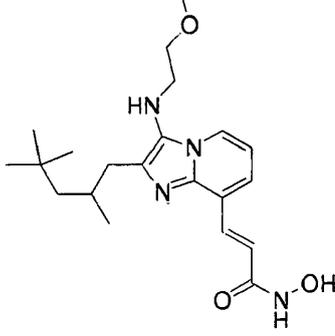
HPLC: 95,45%;  $t_R = 0,887$  min; LCMS (ESI) Calculado para  $C_{21}H_{23}FN_4O_2$  [ $M^+$ ]: 382,439; encontrado 383,28 [ $MH^+$ ]; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $d_4$ -MeOD):  $\delta$  8,69 (s ancho, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 4H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 6,62 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 4,92 (picos ocultos), 1,42 (s, 9H);

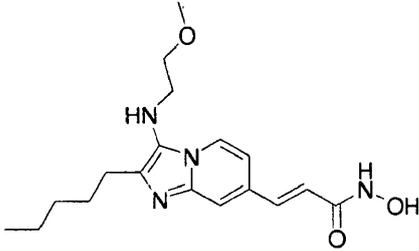
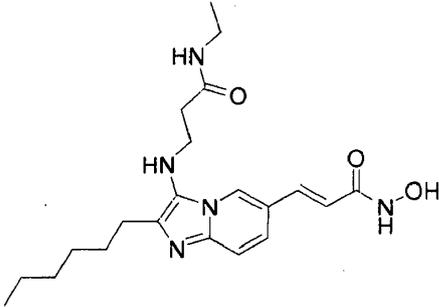
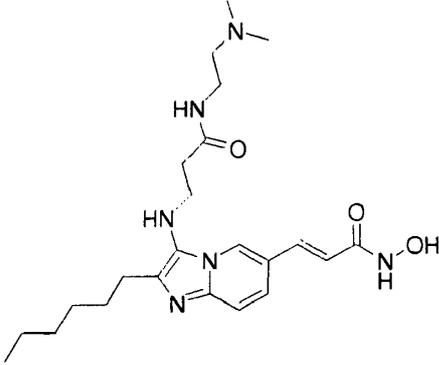
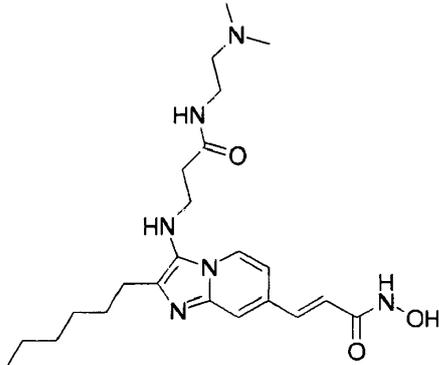
45 Los siguientes compuestos (Tabla 2) son algunos ejemplos representativos preparados por medio de los métodos descritos o análogos a los descritos en los anteriores Ejemplos 1-64:

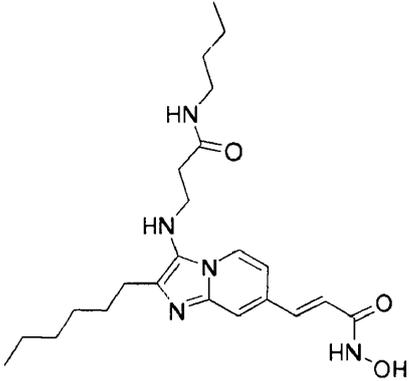
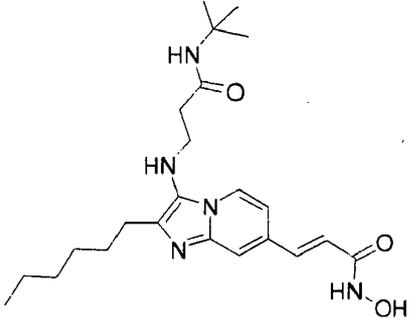
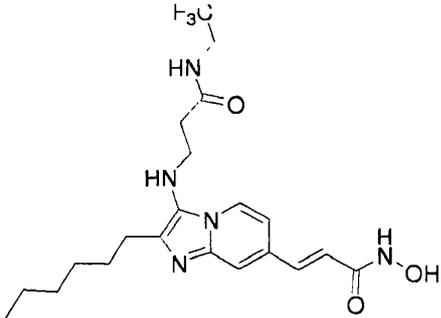
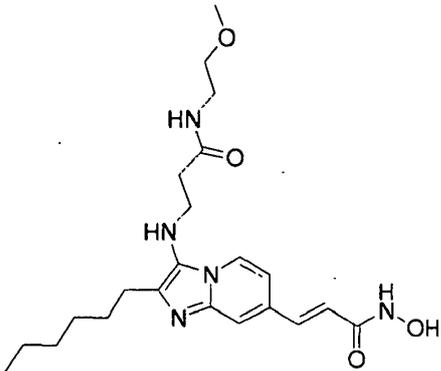
Tabla 2

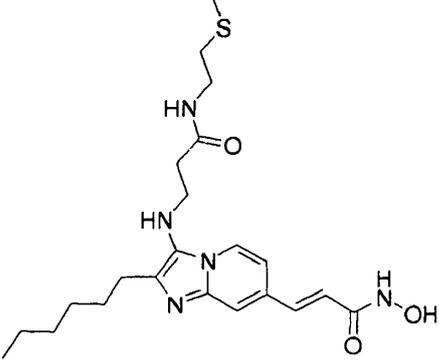
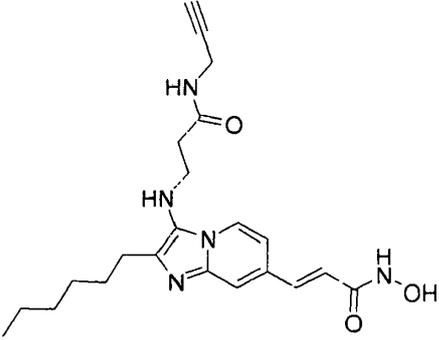
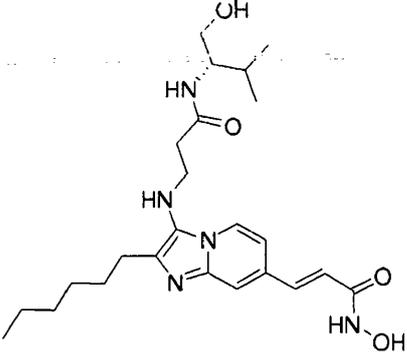
| Núm. de Compuesto | Estructura   | m/z [MH] <sup>+</sup> |
|-------------------|--|-----------------------|
| 1                 |    | 489                   |
| 2                 |   | 457                   |
| 3                 |  | 482                   |
| 4                 |  | 443                   |
| 5                 |  | 381                   |

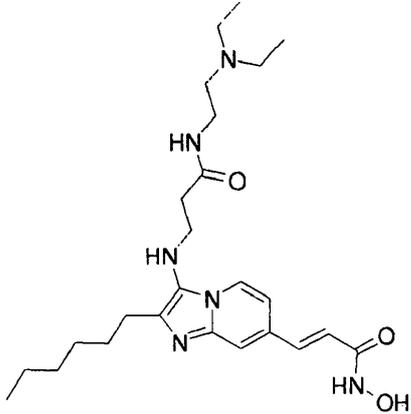
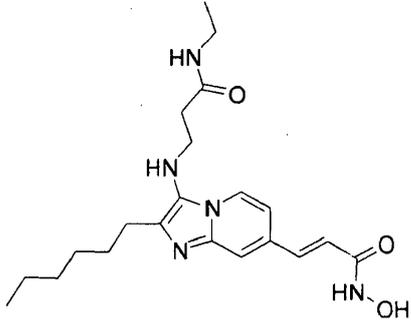
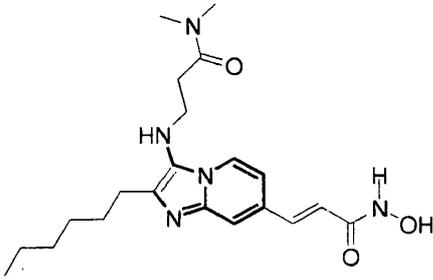
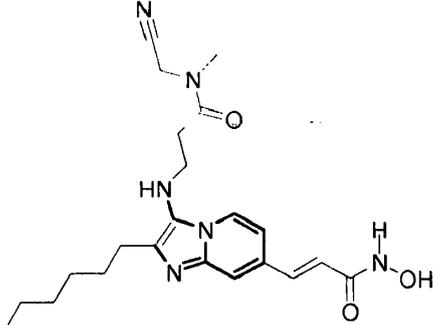
| Núm. de Compuesto | Estructura   | m/z [MH] <sup>+</sup> |
|-------------------|--|-----------------------|
| 6                 |    | 405                   |
| 7                 |    | 319                   |
| 8                 |   | 347                   |
| 9                 |  | 347                   |
| 10                |  | 350                   |
| 11                |  | 305                   |

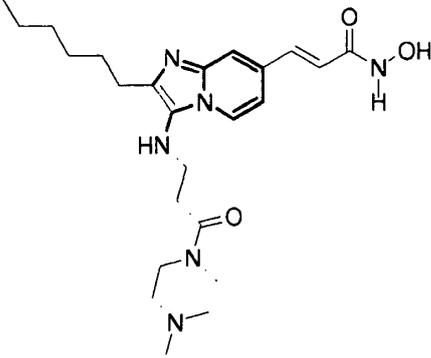
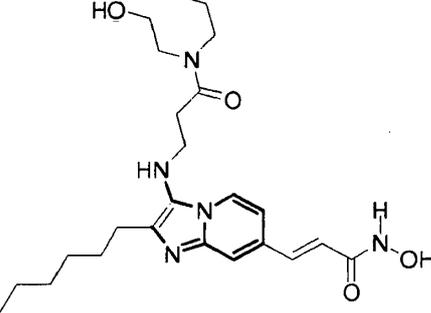
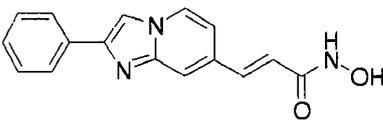
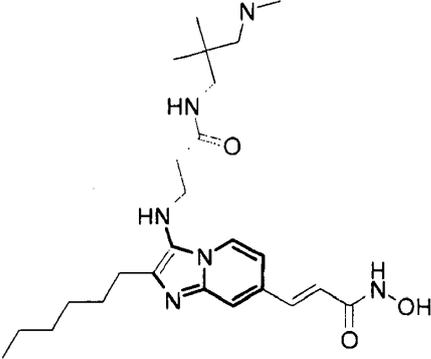
| Núm. de Compuesto | Estructura   | m/z [MH] <sup>+</sup>     |
|-------------------|--|---------------------------|
| 12                |    | 274 [M-COOH] <sup>+</sup> |
| 13                |    | 331                       |
| 14                |   | 303                       |
| 15                |  | 389                       |
| 16                |  | 389                       |

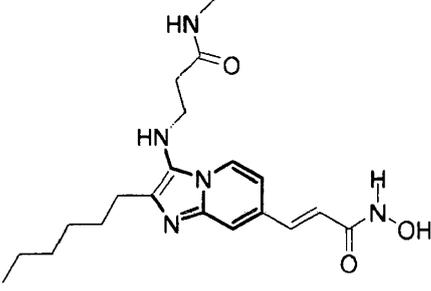
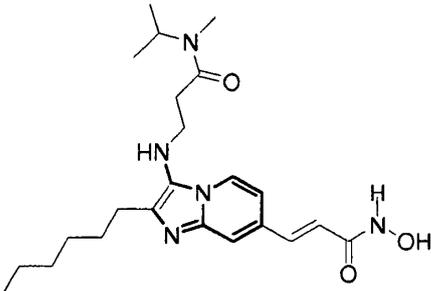
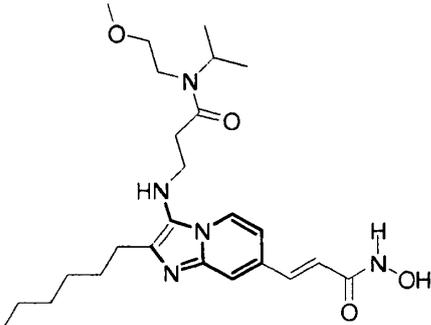
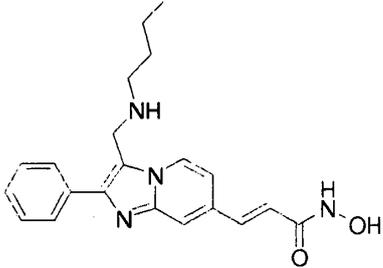
| Núm. de Compuesto | Estructura   | m/z [MH] <sup>+</sup> |
|-------------------|--|-----------------------|
| 17                |    | 347                   |
| 18                |   | 402                   |
| 19                |  | 445                   |
| 20                |  | 445                   |

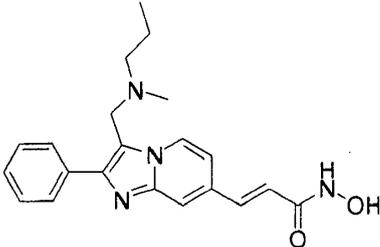
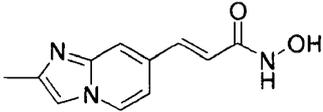
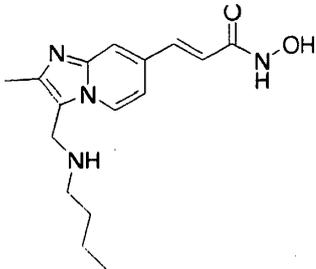
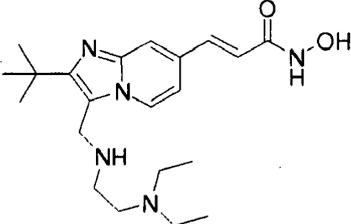
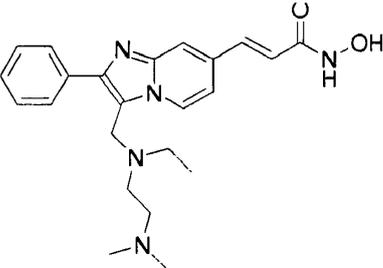
| Núm. de Compuesto | Estructura   | m/z [MH] <sup>+</sup> |
|-------------------|--|-----------------------|
| 21                |    | 430                   |
| 22                |   | 430                   |
| 23                |  | 456                   |
| 24                |  | 432                   |

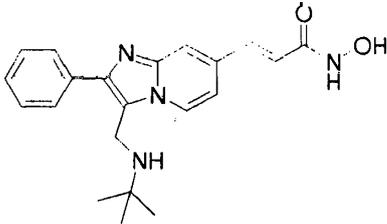
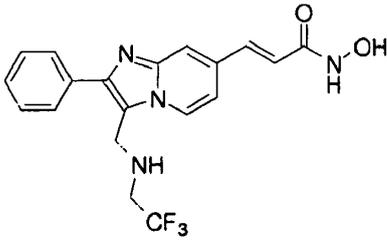
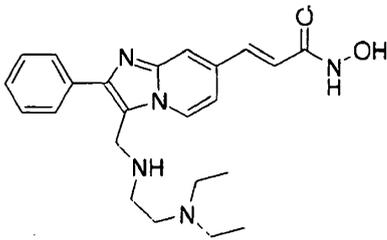
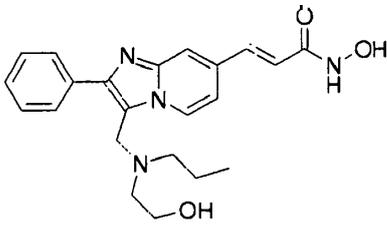
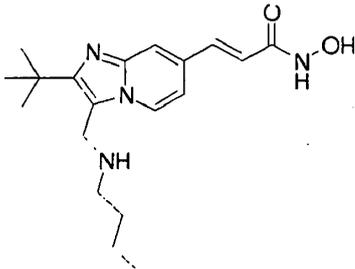
| Núm. de Compuesto | Estructura   | m/z [MH] <sup>+</sup> |
|-------------------|--|-----------------------|
| 25                |    | 448                   |
| 26                |   | 412                   |
| 27                |  | 460                   |

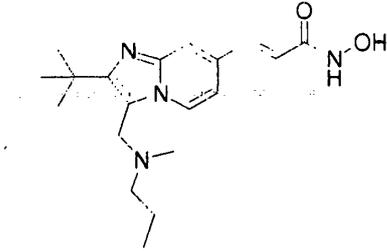
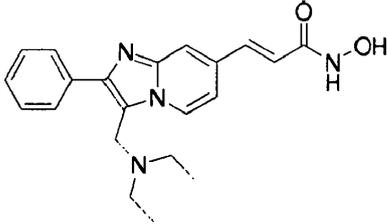
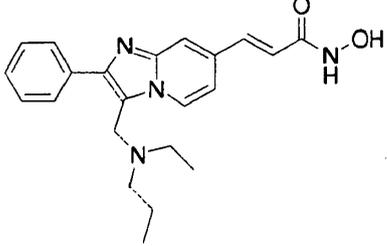
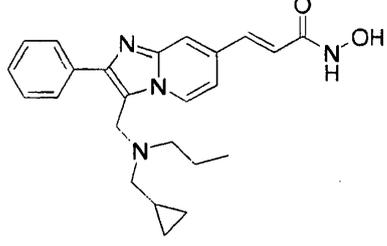
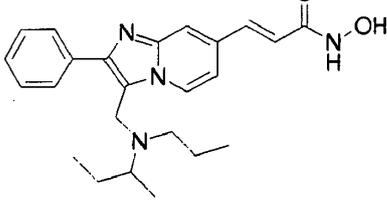
| Núm. de Compuesto | Estructura   | m/z [MH] <sup>+</sup> |
|-------------------|--|-----------------------|
| 28                |    | 473                   |
| 29                |   | 402                   |
| 30                |  | 402                   |
| 31                |  | 430                   |

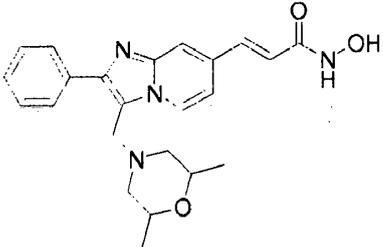
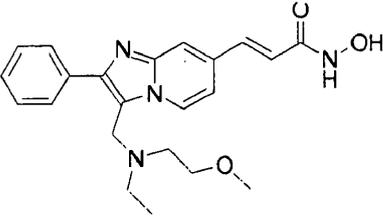
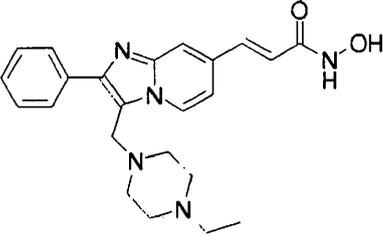
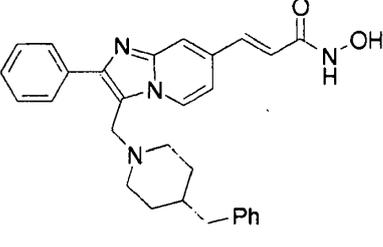
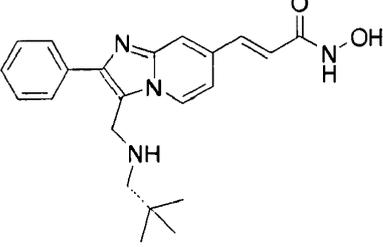
| Núm. de Compuesto | Estructura   | m/z [MH] <sup>+</sup> |
|-------------------|--|-----------------------|
| 32                |    | 459                   |
| 33                |   | 460                   |
| 34                |  | 280                   |
| 35                |  | 487                   |

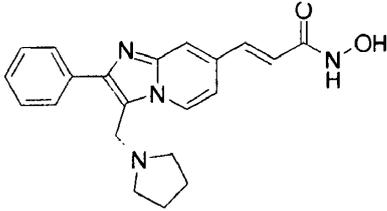
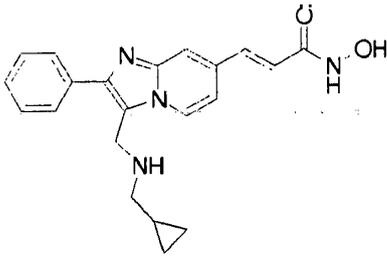
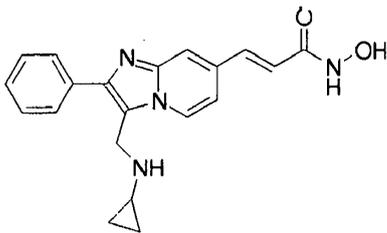
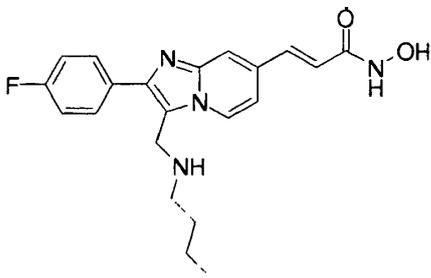
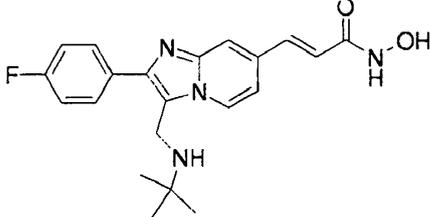
| Núm. de Compuesto | Estructura   | m/z [MH] <sup>+</sup> |
|-------------------|--|-----------------------|
| 36                |    | 388                   |
| 37                |   | 430                   |
| 38                |  | 474                   |
| 39                |  | 365                   |

| Núm. de Compuesto | Estructura   | m/z [MH] <sup>+</sup> |
|-------------------|--|-----------------------|
| 40                |    | 365                   |
| 41                |    | 218                   |
| 42                |   | 303                   |
| 43                |  | 388                   |
| 44                |  | 408                   |

| Núm. de Compuesto | Estructura   | m/z [MH] <sup>+</sup> |
|-------------------|--|-----------------------|
| 45                |    | 365                   |
| 46                |    | 391                   |
| 47                |  | 408                   |
| 48                |  | 395                   |
| 49                |  | 345                   |

| Núm. de Compuesto | Estructura   | m/z [MH] <sup>+</sup> |
|-------------------|--|-----------------------|
| 50                |    | 345                   |
| 51                |    | 365                   |
| 52                |  | 379                   |
| 53                |  | 405                   |
| 54                |  | 407                   |

| Núm. de Compuesto | Estructura   | m/z [MH] <sup>+</sup> |
|-------------------|--|-----------------------|
| 55                |    | 407                   |
| 56                |    | 395                   |
| 57                |  | 406                   |
| 58                |  | 467                   |
| 59                |  | 379                   |

| Núm. de Compuesto | Estructura   | m/z [MH] <sup>+</sup> |
|-------------------|--|-----------------------|
| 60                |    | 363                   |
| 61                |    | 363                   |
| 62                |  | 349                   |
| 63                |  | 383                   |
| 64                |  | 383                   |

## ENSAYOS BIOLÓGICOS Y ANÁLISIS ENZIMÁTICOS

*Expresión y purificación de la proteína GST-HDAC recombinante*

Se preparó una genoteca de ADNc humano utilizando células SW620 cultivadas. La amplificación de la región

codificante de HDAC<sub>1</sub> humana a partir de esta genoteca de ADNc se clonó por separado en el vector de expresión de baculovirus pDEST20 (GATEWAY Cloning Technology, Invitrogen Pte Ltd). El constructo pDEST20-HDAC<sub>1</sub> se confirmó mediante secuenciación de ADN. Se preparó baculovirus recombinante utilizando el método Bac-To-Bac siguiendo las instrucciones del fabricante (Invitrogen Pte Ltd). Se determinó que el título de Baculovirus era de aproximadamente 10<sup>8</sup> PFU/ml mediante análisis de placas. La expresión de GST-HDAC<sub>1</sub> se realizó infectando células SF9 (Invitrogen Pte Ltd) con baculovirus pDEST20-HDAC<sub>1</sub> a una MOI = 1 durante 48 h. El producto lisado celular soluble se incubó con cuentas de Glutación Sefarosa 4B previamente equilibradas (Amersham) a 4°C durante 2 h. Las cuentas se lavaron con tampón PBS 3 veces. La proteína GST-HDAC<sub>1</sub> se hizo eluir mediante tampón de elución que contenía Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, Triton X-100 al 1% y Glutación reducido 10 mM o 20 mM. La proteína GST-HDAC<sub>1</sub> purificada se sometió a diálisis con tampón de almacenamiento de HDAC que contenía Tris 10 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM y MgCl<sub>2</sub> 3 mM. Se añadió glicerol al 20% a la proteína GST-HDAC<sub>1</sub> purificada antes del almacenamiento a -80°C.

Análisis de HDAC in vitro para la determinación de los valores de CI<sub>50</sub>

El análisis se ha llevado a cabo en un formato de 96 pocillos y se ha aplicado el análisis de actividad de HDAC basado en fluorescencia BIOMOL. La reacción se componía de tampón de análisis, que contenía Tris 25 mM pH 7,5, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, 1 mg/ml de BSA, compuestos sometidos a ensayo, una concentración apropiada de enzima HDAC<sub>1</sub>, sustrato genérico *Fluor de lys* 500 µM para la enzima HDAC<sub>1</sub> y se incubó con posterioridad a la temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió Revelador *Fluor de lys* y la reacción se incubó durante 10 minutos. En resumen, la desacetilación del sustrato lo sensibiliza frente al revelador, que a continuación genera un fluoróforo. El fluoróforo se excita con luz de 360 nm y la luz emitida (460 nm) se detecta en un lector de placa fluorimétrico (sistema de detección Tecan Ultra Microplate, Tecan Group Ltd.).

Se ha utilizado el soporte lógico analítico, Prism 3.0 (GraphPad Software Inc) para generar CI<sub>50</sub> a partir de una serie de datos.

Los resultados de la inhibición de la enzima HDAC de los compuestos representativos se muestran en la Tabla 3 (las unidades en la tabla son micromolares).

Tabla 3

| Núm. Compuesto | CI <sub>50</sub> (µM) (HDAC 1) | Núm. Compuesto | CI <sub>50</sub> (µM) (HDAC 1) |
|----------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|
| 1              | 0,15                           | 33             | 0,83                           |
| 2              | 0,72                           | 34             | 0,87                           |
| 3              | 0,79                           | 35             | 0,14                           |
| 4              | 0,64                           | 36             | 0,39                           |
| 5              | 0,35                           | 37             | 0,59                           |
| 6              | 1,4                            | 38             | 0,36                           |
| 7              | 2,7                            | 39             | 0,16                           |
| 8              | 1                              | 40             | 0,24                           |
| 9              | 1,3                            | 41             | 1,3                            |
| 10             | 0,32                           | 42             | 0,16                           |
| 11             | 6                              | 43             | 2                              |
| 12             | >10                            | 44             | 2,9                            |
| 13             | 0,72                           | 45             | 0,045                          |

| Núm. Compuesto | CI <sub>50</sub> (µM) (HDAC 1) | Núm. Compuesto | CI <sub>50</sub> (µM) (HDAC 1) |
|----------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|
| 14             | 2,7                            | 46             | >10                            |
| 15             | 0,76                           | 47             | 0,65                           |
| 16             | >10                            | 48             | 1                              |
| 17             | 0,3                            | 49             | 0,16                           |
| 18             | 0,63                           | 50             | 0,52                           |
| 19             | 0,78                           | 51             | 0,2                            |
| 20             | 0,099                          | 52             | 0,24                           |
| 21             | 0,13                           | 53             | 0,60                           |
| 22             | 0,14                           | 54             | 1                              |
| 23             | 0,16                           | 55             | 2,4                            |
| 24             | 0,13                           | 56             | 1,6                            |
| 25             | 0,073                          | 57             | 4,6                            |
| 26             | 0,14                           | 58             | 1,5                            |
| 27             | 0,18                           | 59             | 0,23                           |
| 28             | 0,11                           | 60             | 0,084                          |
| 29             | 0,38                           | 61             | 0,08                           |
| 30             | 0,88                           | 62             | 0,31                           |
| 31             | >10                            | 63             | 0,063                          |
| 32             | 0,24                           | 64             | 0,051                          |

Análisis de proliferación basado en células para la determinación de los valores de IC<sub>50</sub>

- 5 Se obtuvieron líneas celulares de cáncer humano (p. ej. Colo205) de la ATCC. Las células Colo205 se cultivaron en RPMI 1640 que contenía L-Glutamina 2 mM, FBS al 5%, Piruvato de Na 1,0 mM. Las células Colo205 se sembraron en una placa de 96 pocillos a 5.000 células por pocillo. Las placas se incubaron a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5%, durante 24 h. Las células se trataron con compuestos a diferentes concentraciones durante de 96 h. El crecimiento celular se controló a continuación utilizando el análisis de proliferación celular CyQUANT® (Invitrogen Pte Ltd). Se trazaron las curvas dosis-respuesta para determinar los valores de IG<sub>50</sub> para los compuestos utilizando XL-fit (ID Business Solution, Emeryville, CA).
- 10 Los resultados de la actividad celular o de inhibición del crecimiento de los compuestos representativos se muestran en la Tabla 4 de más abajo (las unidades de la tabla son micromolares). Los datos indicaron que los compuestos de esta invención son activos en la inhibición del crecimiento de las células tumorales.

Tabla 4

| Núm. Compuesto | IC <sub>50</sub> (μM) (Colo205) | Núm. Compuesto | IC <sub>50</sub> (μM) (Colo205) |
|----------------|---------------------------------|----------------|---------------------------------|
| 1              | 2,1                             | 38             | 3,5                             |
| 2              | 3,9                             | 39             | 0,44                            |
| 3              | 1,9                             | 40             | 0,79                            |
| 4              | 2,8                             | 41             | 2,5                             |
| 13             | 27                              | 42             | 1,5                             |
| 14             | 42                              | 43             | 34                              |
| 15             | 9,3                             | 44             | 32                              |
| 16             | 14                              | 45             | 0,26                            |
| 17             | 5,3                             | 46             | 11                              |
| 18             | 39                              | 47             | 30                              |
| 19             | >10                             | 48             | 9,2                             |
| 20             | 20                              | 49             | 0,59                            |
| 21             | 8,9                             | 50             | 2,4                             |
| 22             | 9,2                             | 51             | 1,1                             |
| 23             | 16                              | 52             | 1,2                             |
| 24             | 20                              | 53             | 2,9                             |
| 25             | 9,9                             | 54             | 4,7                             |
| 26             | 12                              | 55             | 9,3                             |
| 27             | 24                              | 56             | 9,0                             |
| 28             | 28                              | 57             | 14                              |
| 29             | 13                              | 58             | 2,9                             |
| 30             | 19                              | 59             | 2,1                             |
| 32             | 15                              | 60             | 0,48                            |
| 33             | 40                              | 61             | 0,56                            |
| 34             | 2,1                             | 62             | 2,5                             |

| Núm. Compuesto | IC <sub>50</sub> (µM) (Colo205) | Núm. Compuesto | IC <sub>50</sub> (µM) (Colo205) |
|----------------|---------------------------------|----------------|---------------------------------|
| 35             | 7,9                             | 63             | 0,54                            |
| 36             | 8,5                             | 64             | 0,27                            |
| 37             | 7,3                             |                |                                 |

#### Análisis de acetilación de histonas

- Un sello distintivo de la inhibición de la desacetilasa de histonas (HDAC) es el incremento del nivel de acetilación de las histonas. La acetilación de las histonas, incluyendo H3, H4 y H2A se puede detectar mediante inmunotinción (transferencia western). Las células Colo205, aproximadamente  $5 \times 10^5$  células, se sembraron en el medio descrito previamente, se cultivaron durante 24 h y con posterioridad se trataron con agentes inhibidores de HDAC y un control positivo a una concentración final 10 µM. Después de 24 h, las células se cosecharon y se lisaron de acuerdo con las instrucciones del kit de Lisis de Células de Mamífero Sigma. La concentración de proteína se cuantificó utilizando el método BCA (Sigma Pte Ltd). El producto lisado de proteína se separó utilizando gel de bis-tris SDS-PAGE al 4-12% (Invitrogen Pte Ltd) y se transfirió a una membrana de PVDF (BioRad Pte Ltd). La membrana se sondeó utilizando anticuerpo primario específico de histona acetilada H3 (Upstate Pte Ltd). El anticuerpo de detección, anticuerpo anti-conejo de cabra conjugado con HRP se utilizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Pierce Pte Ltd). Después de la eliminación del anticuerpo de detección de la membrana, se añadió un sustrato quimioluminiscente intensificado para la detección de la HRP (Pierce Pte Ltd) sobre la membrana. Después de retirar el sustrato, la membrana se expuso a una película de rayos X (Kodak) durante 1 seg - 20 min. La película de rayos X se reveló utilizando el procesador de películas de rayos X. La densidad de cada banda observada sobre la película revelada se pudo analizar cuantitativamente utilizando el soporte lógico UVP Bioimaging (UVP, Inc, Upland, CA). Los valores se normalizaron a continuación frente a la densidad de la actina en las muestras correspondientes para obtener la expresión de la proteína y se compararon con los valores obtenidos de SAHA.
- Los resultados del análisis de inmunotinción utilizando anticuerpo para histona H3 acetilada se muestran en la Tabla 5 para los compuestos representativos de esta invención.

**Tabla 5**

| Núm. Compuesto | Actividades de acetilación de histonas (Histona-3) |
|----------------|--|
| 39             | Activa   |
| 40             | Activa   |
| 45             | Activa   |
| 49             | Activa   |
| 60             | Activa   |
| 63             | Activa   |
| 64             | Activa   |

- Estos datos demuestran que los compuestos de esta invención inhiben las desacetilasas de histonas, dando como resultado de ese modo la acumulación de histonas desacetiladas.

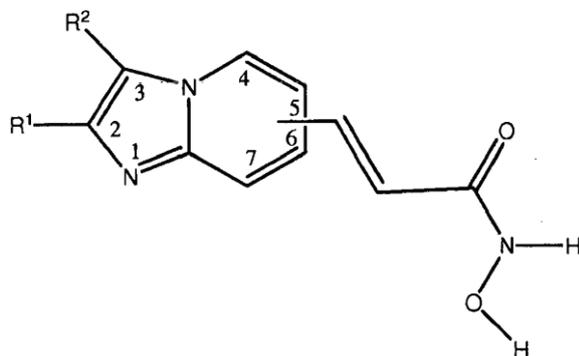
*Efecto antineoplásico* (o anti-tumoral) *in vivo* de los agentes inhibidores de HDAC:

La eficacia de los compuestos de la invención se puede determinar a continuación utilizando estudios de xenoinjertos tumorales. El modelo de xenoinjerto tumoral es uno de los más comúnmente utilizados en los modelos de cáncer *in vivo*.

5 En estos estudios se implantarán subcutáneamente  $5 \times 10^6$  células de cáncer de colon humano HCT116, o  $5 \times 10^6$   
células de cáncer de ovario humano A2780, o  $5 \times 10^6$  células de cáncer de próstata PC<sub>3</sub> en el flanco de ratones  
carentes de sistema inmunitario atímicos hembra (Harlan), de 12-14 semanas de edad. Cuando el tumor alcanza un  
tamaño de  $100 \text{ mm}^3$ , los ratones carentes de sistema inmunitario con xenoinjerto se emparejarán en diferentes  
10 grupos de tratamiento. Los inhibidores de HDAC seleccionados se disolverán en vehículos apropiados y se  
administrarán a ratones carentes de sistema inmunitario con xenoinjerto intraperitonealmente u oralmente a diario  
durante 21 días. El volumen de dosificación será de 0,01 ml/g de peso corporal. Se preparará Paclitaxol, que se  
puede utilizar como control positivo, para la administración intravenosa en un vehículo apropiado. El volumen de  
dosificación de Paclitaxol será de 0,01 ml/g de peso corporal. El volumen tumoral se calculará en días alternos o dos  
15 veces por semana después de la inyección utilizando la fórmula: Volumen ( $\text{mm}^3$ ) =  $(w^2 \times l)/2$ , donde w = anchura y l  
= longitud en mm de un tumor HCT116, o A2780, o PC<sub>3</sub>. Los compuestos de esta invención que se someten a  
ensayo mostrarán una reducción significativa del volumen del tumor con respecto a los controles tratados con  
vehículo solamente. Cuando se mide, la histona acetilada se acumula con respecto al grupo de control tratado con  
vehículo. El resultado indicará por lo tanto que los compuestos de esta invención son eficaces en el tratamiento de  
una enfermedad proliferativa tal como el cáncer.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ic):



Fórmula Ic

en donde:

5  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en: alquilo  $C_1-C_{14}$ , arilalquilo  $C_1-C_{14}$ , arilo y  $CO_2H$ ;

$R^2$  es L donde L es  $-(CR^{20}R^{21})_m-(CR^{22}R^{23})_n-(CR^{24}R^{25})_o-NR^{26}R^{27}$ ;

en donde

cada uno de  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  y  $R^{25}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo  $C_1-C_{14}$ ; o

10  $R^{20}$  y  $R^{21}$  cuando se toman juntos pueden formar un grupo de fórmula  $=O$  o  $=S$ , y/o

$R^{22}$  y  $R^{23}$  cuando se toman juntos pueden formar un grupo de fórmula  $=O$  o  $=S$ , y/o

$R^{24}$  y  $R^{25}$  cuando se toman juntos pueden formar un grupo de fórmula  $=O$  o  $=S$ ;

cada uno de  $R^{26}$  y  $R^{27}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo  $C_1-C_{14}$ , heteroalquilo  $C_2-C_{14}$ , cicloalquilo  $C_5-C_{10}$ , arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo  $C_1-C_{14}$ , cicloalquil( $C_5-C_{10}$ )alquilo  $C_1-C_4$  y G, o

15  $R^{26}$  y  $R^{27}$  cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo que puede estar opcionalmente sustituido;

en donde los sustituyentes opcionales sobre el heterocicloalquilo se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo y bencilo.

20 en donde los sustituyentes opcionales sobre el arilo se seleccionan del grupo que consiste en H, metoxi, metilendioxi, y piperidinilo.

m, n y o son cada uno números enteros que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

G es un grupo de fórmula:



25 en donde

$L^3$  es alquileo  $C_1-C_5$ ;

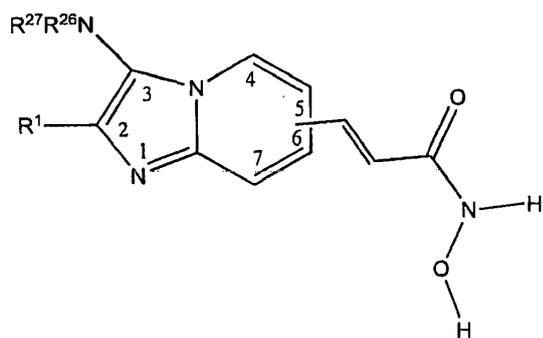
$W^3$  se selecciona del grupo que consiste en  $-OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , y  $-C(O)N(R^{12})_2$ .

$R^{12}$  se selecciona del grupo que consiste en H,  $-CN$ , alquilo  $C_1-C_{14}$ , alquínilo  $C_2-C_{14}$ , haloalquilo  $C_1-C_{14}$ , heteroalquilo  $C_2-C_{14}$ , hidroxilo, e hidroxialquilo  $C_1-C_{14}$ .

30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

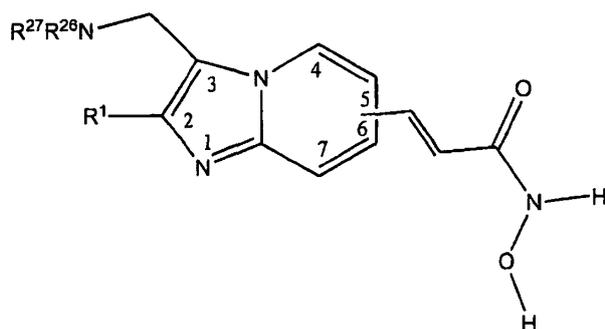
2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el enlace doble se une a la posición 5 o 6 del anillo.





en donde  $R^1$ ,  $R^{26}$  y  $R^{27}$  se definen como en la reivindicación 1.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula:



5 en donde  $R^1$ ,  $R^{26}$ , y  $R^{27}$  se definen como en la reivindicación 1.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^{26}$  y  $R^{27}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3,4-metilendioxicbencilo, 4-piperidin-1-il-fenilo, 3,4-metilendioxi-fenilo, 2-metoxi-etilo, ciclopropilo, ciclohexilo, metilo, ciclopropil-metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2,2-dimetil-propilo, butilo, t-butilo, sec-butilo, 2-(dietilamino)-etilo, 2-(dimetilamino)-etilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

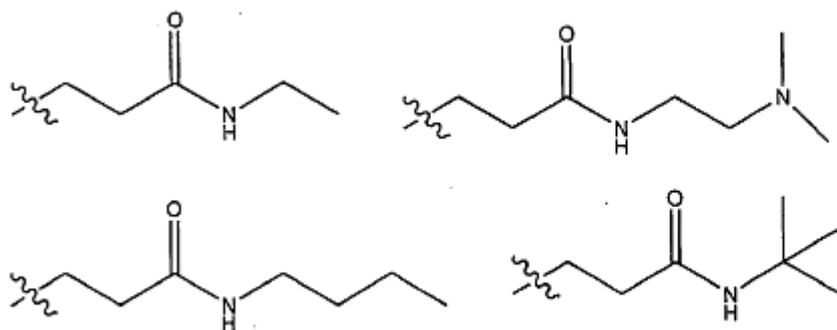
10 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde  $R^{26}$  es G y  $R^{27}$  es H o alquilo en donde G se define como en la reivindicación 1.

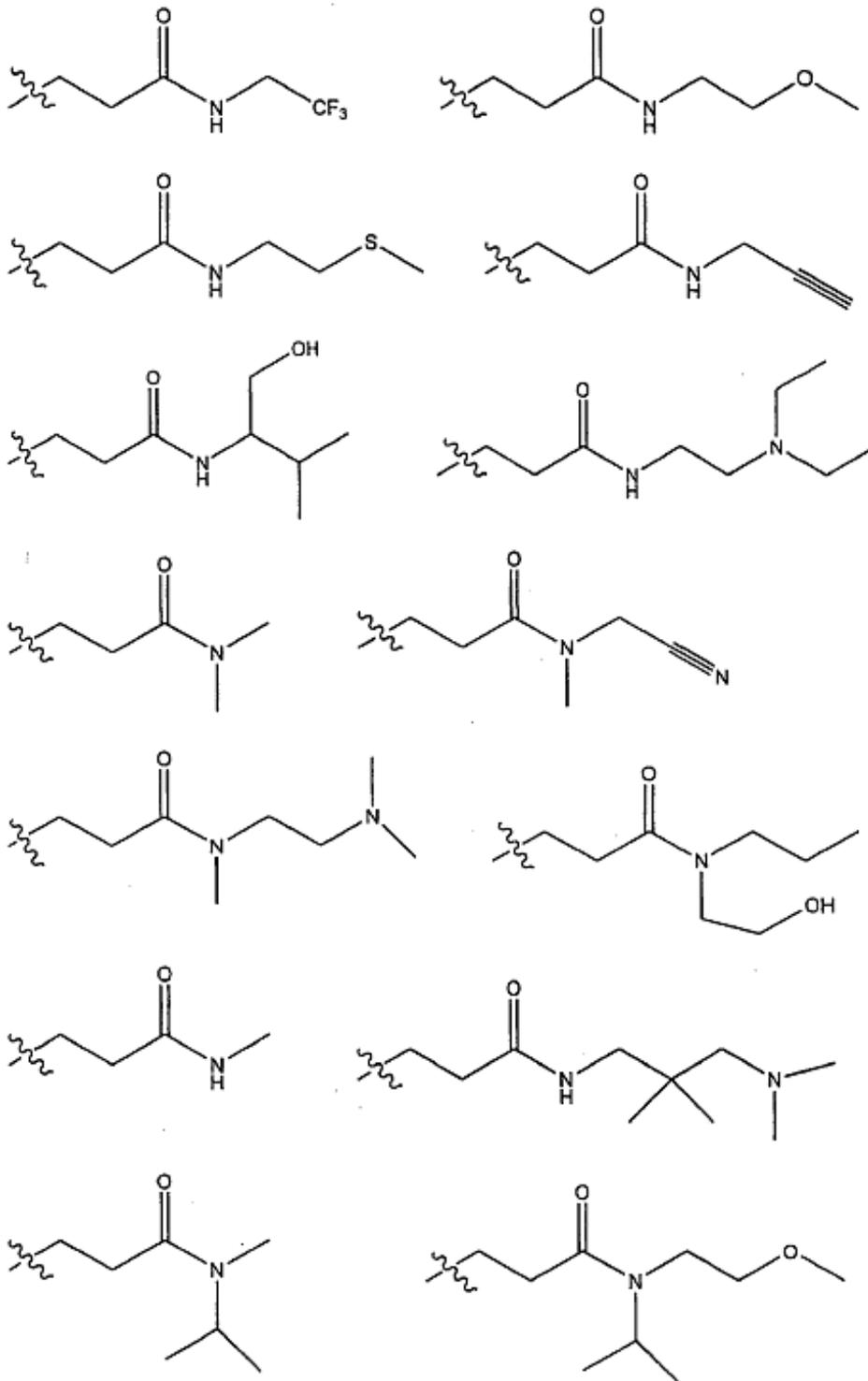
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde G es un grupo de fórmula:



12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde cada uno de  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_{14}$ , heteroalquilo  $C_2-C_{14}$ ; y alquinilo  $C_2-C_{14}$ .

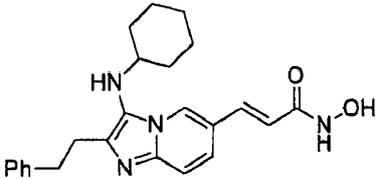
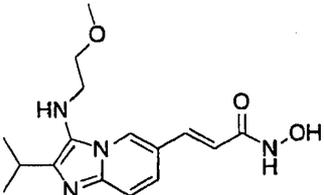
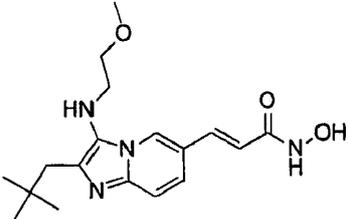
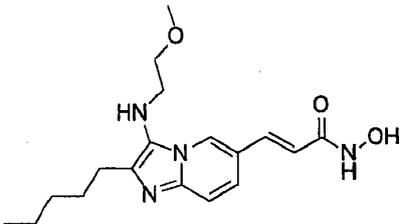
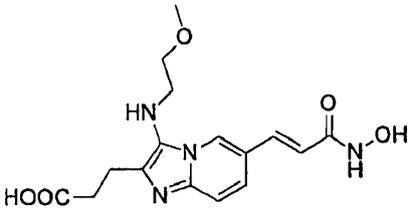
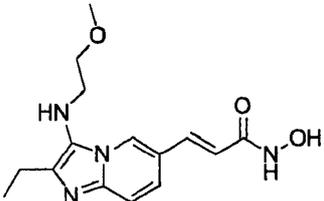
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde G se selecciona del grupo que consiste en:

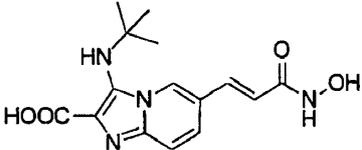
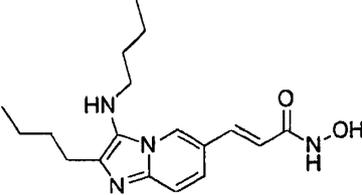
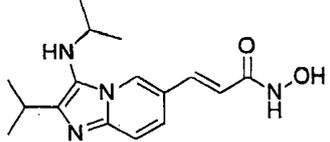
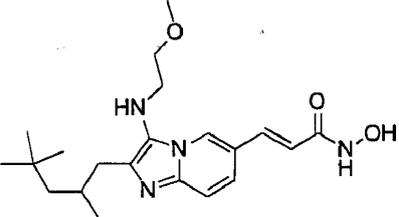
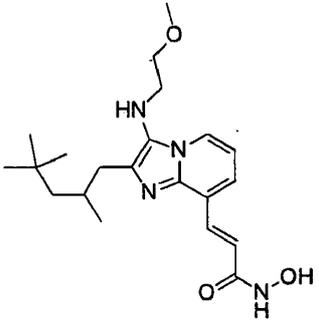
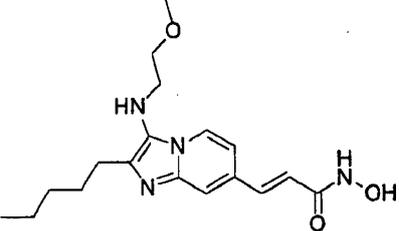


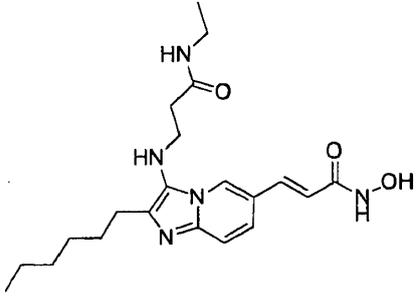
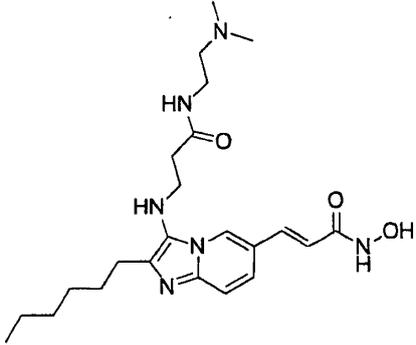
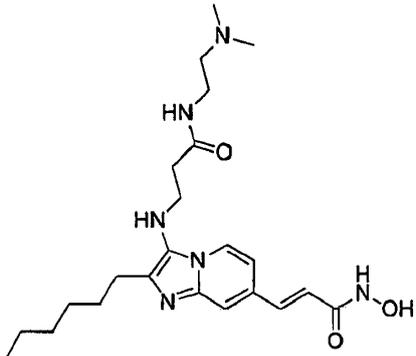
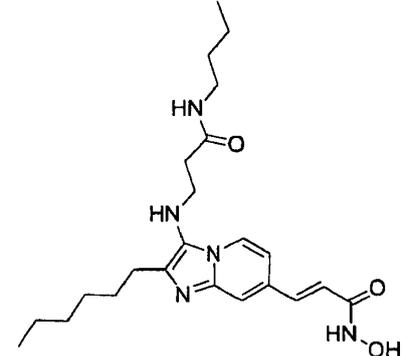


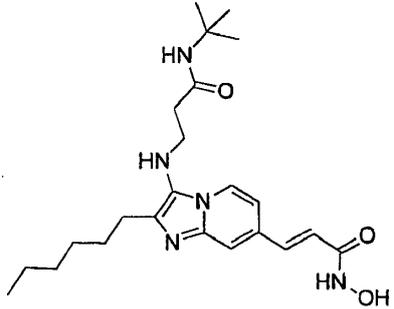
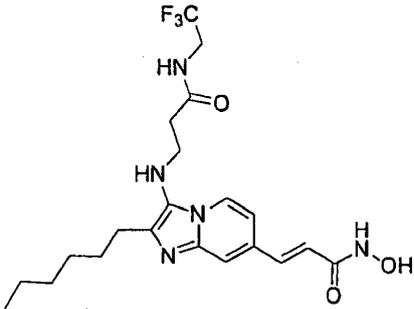
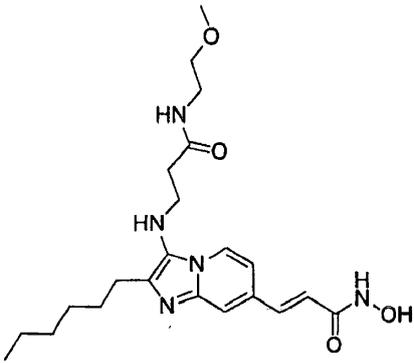
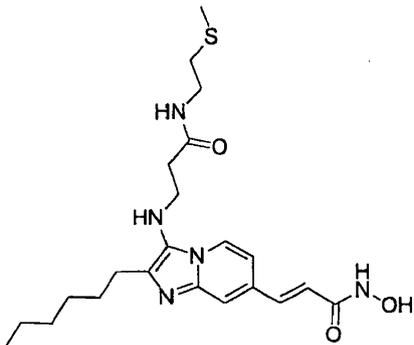
14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionados del grupo que consiste en

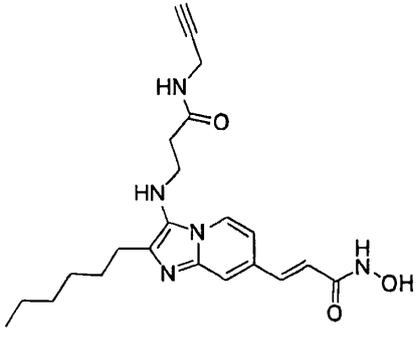
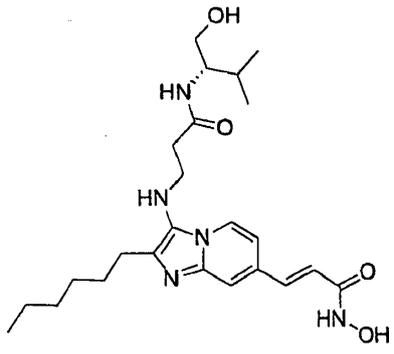
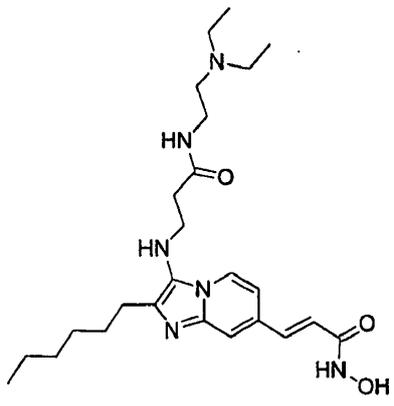
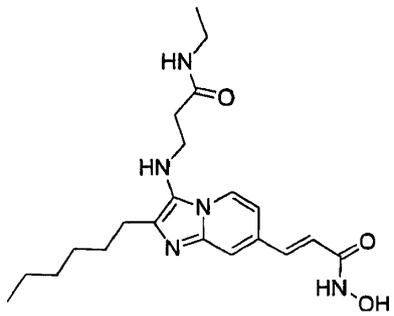
| Estructura | Nombre   |
|------------|--|
|            | (E)-N-hidroxi-3-(2-fenil-3-(3,4,5-trimetoxifenilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)acrilamida            |
|            | (E)-3-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetilamino)-2-fenetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-hidroxiacrilamida |
|            | N-Hidroxi-3-[2-fenil-3-(4-piperidin-1-il-fenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-acrilamida            |
|            | (E)-3-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-2-fenetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-hidroxiacrilamida      |
|            | (E)-N-hidroxi-3-(3-(2-metoxietilamino)-2-fenetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acrilamida                  |

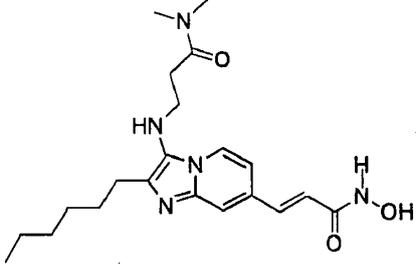
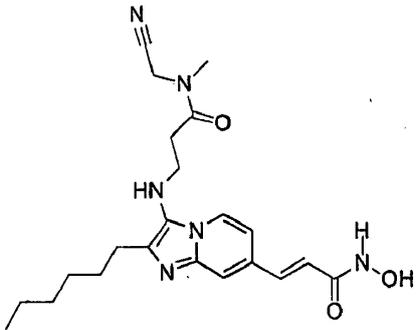
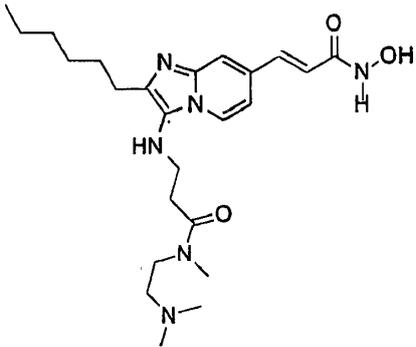
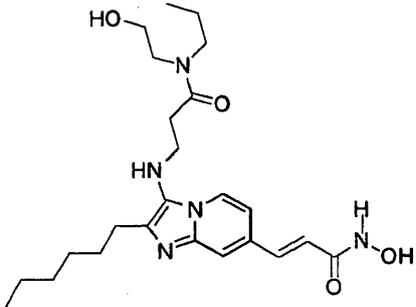
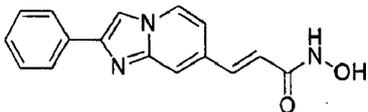
| Estructura  | Nombre  |
|---|---|
|    | <p>(E)-3-(3-(ciclohexilamino)-2-fenetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-hidroxiacrilamida</p>                |
|    | <p>(E)-N-hidroxi-3-(2-isopropil-3-(2-metoxietilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)acrilamida</p>            |
|   | <p>3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-3-(2-metoxietilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>   |
|  | <p>(E)-N-hidroxi-3-(3-(2-metoxietilamino)-2-pentilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)acrilamida</p>               |
|  | <p>Ácido 3-[6-(2-hidroxicarbamoil-vinil)-3-(2-metoxietilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-propiónico</p> |
|  | <p>3-[2-Etil-3-(2-metoxi-etilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-N-hidroxiacrilamida</p>                   |

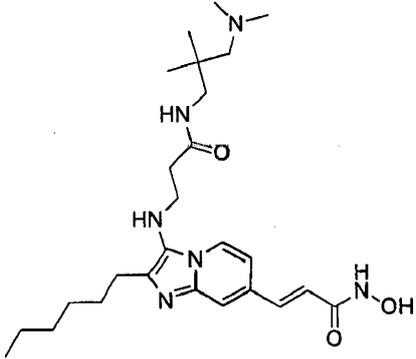
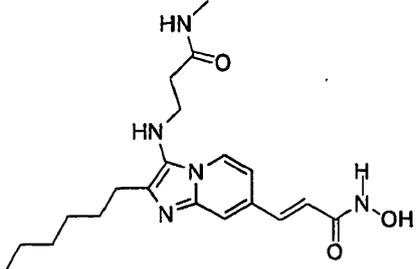
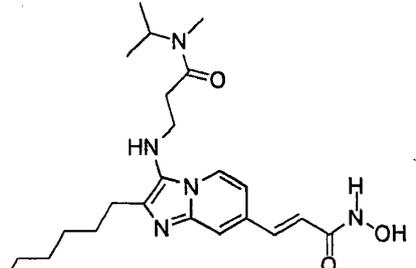
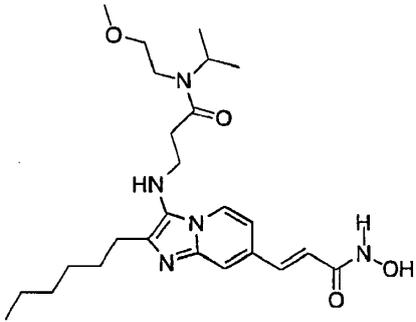
| Estructura  | Nombre   |
|---|--|
|    | <p>Ácido (E)-3-(terc-butilamino)-6-(3-(hidroxiamino)-3-oxoprop-1-enil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico</p> |
|    | <p>(E)-3-(2-butil-3-(butilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-hidroxiacrilamida</p>                            |
|   | <p>(E)-N-hidroxi-3-(2-isopropil-3-(isopropilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)acrilamida</p>                    |
|  | <p>(E)-N-hidroxi-3-(3-(2-metoxietilamino)-2-(2,4,4-trimetilpentil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)acrilamida</p>    |
|  | <p>(E)-N-hidroxi-3-(3-(2-metoxietilamino)-2-(2,4,4-trimetilpentil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)acrilamida</p>    |
|  | <p>(E)-N-hidroxi-3-(3-(2-metoxietilamino)-2-pentilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)acrilamida</p>                    |

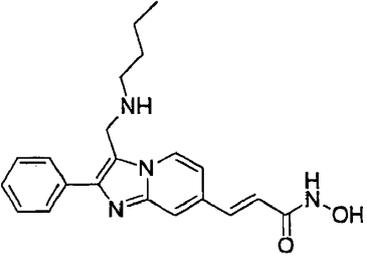
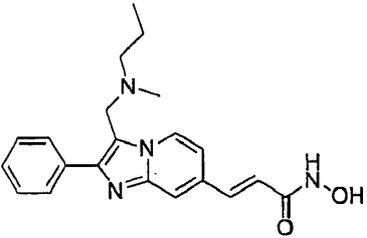
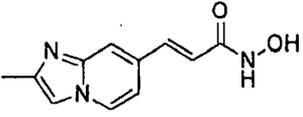
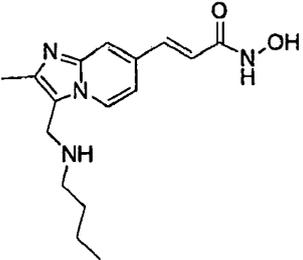
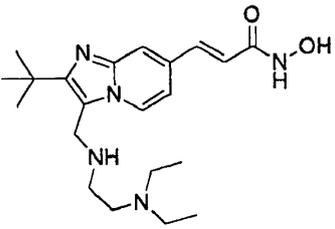
| Estructura  | Nombre  |
|---|---|
|    | <p>(E)-3-(3-(3-(etilamino)-3-oxopropilamino)-2-hexilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-hidroxiacrilamida</p>                 |
|   | <p>(E)-3-(3-(3-(2-(dimetilamino)etilamino)-3-oxopropilamino)-2-hexilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-hidroxiacrilamida</p> |
|  | <p>3-(3-[2-(2-Dimetilamino-etilcarbamoil)-etilamino]-2-hexil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida</p>       |
|  | <p>3-(3-(2-Butilcarbamoil-etilamino)-2-hexilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxiacrilamida</p>                         |

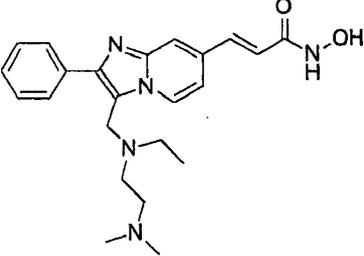
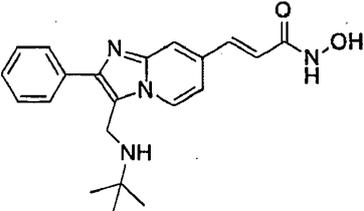
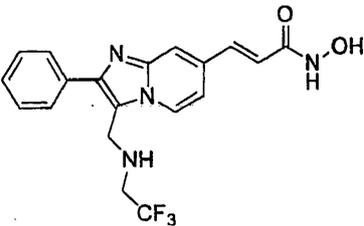
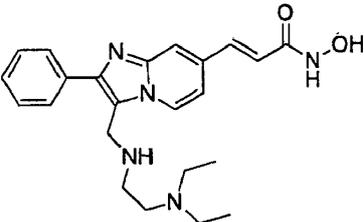
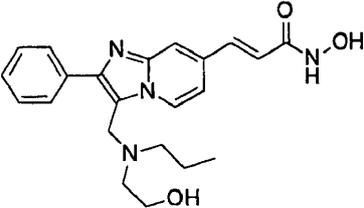
| Estructura  | Nombre   |
|---|--|
|    | <p>3-[3-(2-terc-Butilcarbamoil-etilamino)-2-hexil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxiacrilamida</p>              |
|   | <p>3-[2-Hexil-3-[2-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-etilamino]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida</p> |
|  | <p>3-[2-Hexil-3-[2-(2-metoxi-etilcarbamoil)-etilamino]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>        |
|  | <p>3-[2-Hexil-3-[2-(2-metilsulfaniletilcarbamoil)-etilamino]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>  |

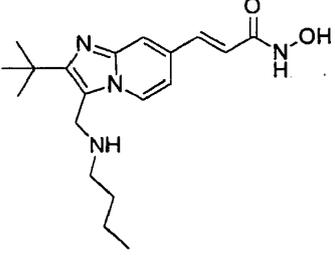
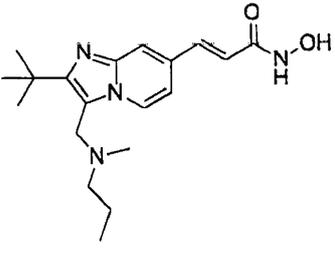
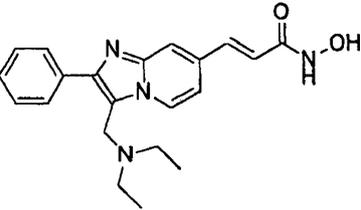
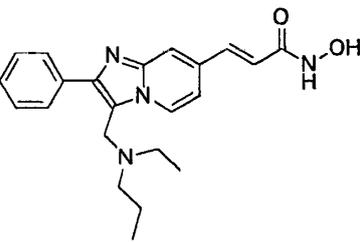
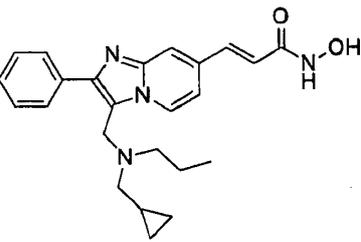
| Estructura  | Nombre  |
|---|---|
|    | 3-[2-Hexil-3-(2-prop-2-inilcarbamoiletilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida                     |
|   | 3-[2-Hexil-3-[2-(1-hidroximetil-2-metilpropilcarbamoil)-etilamino]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida |
|  | 3-[3-[2-(2-Dietilamino-etilcarbamoil)-etilamino]-2-hexil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida           |
|  | 3-[3-(2-Etilcarbamoil-etilamino)-2-hexilimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxiacrilamida                             |

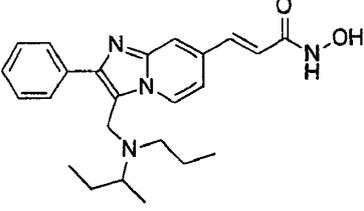
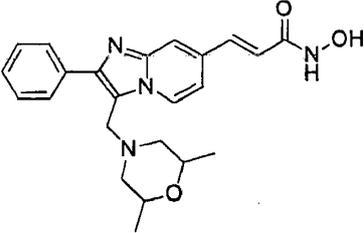
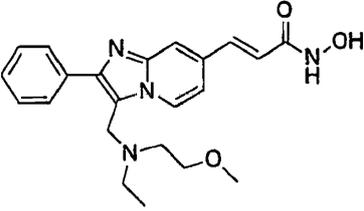
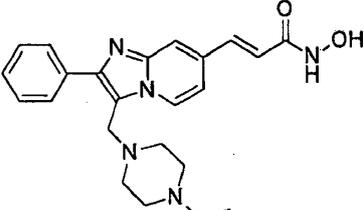
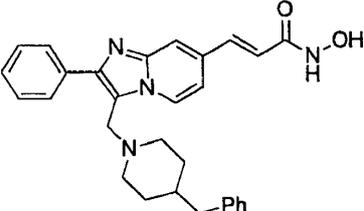
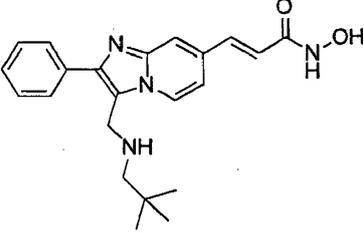
| Estructura  | Nombre   |
|---|--|
|    | <p>3-[3-(2-Dimetilcarbamoil-etilamino)-2-hexilimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxiacrilamida</p>                          |
|   | <p>3-[3-[2-(Cianometil-metil-carbamoil)-etilamino]-2-hexil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>            |
|  | <p>3-(3-[2-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-carbamoil]-etilamino]-2-hexil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida</p> |
|  | <p>3-(2-Hexil-3-[2-[(2-hidroxi-etil)-propilcarbamoil]-etilamino]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida</p>      |
|  | <p>N-Hidroxi-3-(2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-acrilamida</p>   |

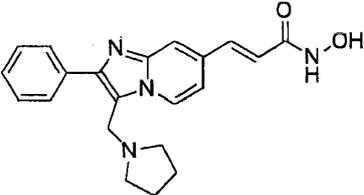
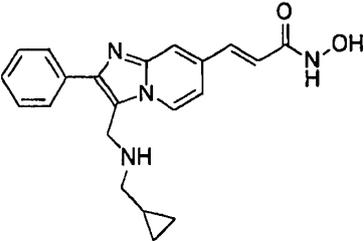
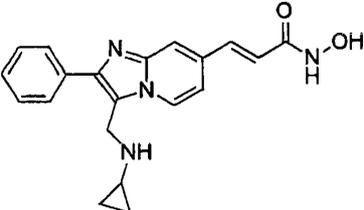
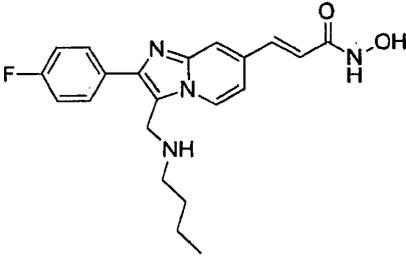
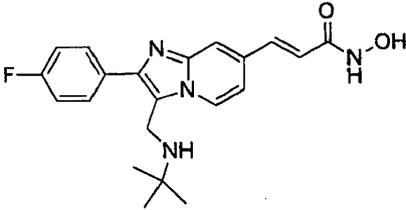
| Estructura  | Nombre   |
|---|--|
|    | <p>3-{3-[2-(3-Dimetilamino-2,2-dimetilpropilcarbamoil)-etilamino]-2-hexilimidazo[1,2-a]piridin-7-il}-N-hidroxiacrilamida</p> |
|   | <p>3-[2-Hexil-3-(2-metilcarbamoil-etilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxiacrilamida</p>                             |
|  | <p>3-[2-Hexil-3-[2-(isopropil-metil-carbamoil)-etilamino]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>               |
|  | <p>3-(2-Hexil-3-[2-[isopropil-(2-metoxi-etil)-carbamoil]-etilamino]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida</p>     |

| Estructura  | Nombre   |
|---|--|
|    | 3-(3-Butilaminometil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida                        |
|    | N-Hidroxi-3-{3-[(metil-propil-amino)-metil]-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-acrilamida.          |
|  | N-Hidroxi-3-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-acrilamida  |
|  | 3-(3-Butilaminometil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida                        |
|  | 3-{2-terc-Butil-3-[(2-dietilamino-etilamino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-N-hidroxi-acrilamida |

| Estructura  | Nombre  |
|---|---|
|    | <p>3-(3-(((2-Dimetilamino-etil)-etil-amino)-metil)-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida</p> |
|    | <p>3-[3-(terc-Butilamino-metil)-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxi-acrilamida</p>                    |
|   | <p>N-Hidroxi-3-{2-fenil-3-[(2,2,2-trifluoroetilamino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-acrilamida</p>         |
|  | <p>3-[3-[(2-Dietilamino-etilamino)-metil]-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxiacrilamida</p>           |
|  | <p>N-Hidroxi-3-(3-[(2-hidroxi-etil)-propilamino]-metil)-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-acrilamida</p>      |

| Estructura  | Nombre   |
|---|--|
|    | <p>3-(2-terc-Butil-3-butilaminometil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida</p>                    |
|    | <p>3-(2-terc-Butil-3-[(metil-propil-amino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxiacrilamida</p>        |
|  | <p>3-(3-Dietilaminometil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida</p>                        |
|  | <p>3-(3-[(Etil-propil-amino)-metil]-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxiacrilamida</p>               |
|  | <p>3-(3-[(Ciclopropilmetil-propil-amino)-metil]-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxi-acrilamida</p> |

| Estructura  | Nombre   |
|---|--|
|    | <p>3-[3-[(sec-Butil-propil-amino)-metil]-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxiacrilamida</p>     |
|    | <p>3-[3-(2,6-Dimetil-morfolin-4-ilmetil)-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxiacrilamida</p>     |
|   | <p>3-[3-[[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxiacrilamida</p> |
|  | <p>3-[3-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxiacrilamida</p>          |
|  | <p>3-[3-(4-Bencil-piperidin-1-ilmetil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxiacrilamida</p>        |
|  | <p>3-[3-[(2,2-Dimetil-propilamino)-metil]-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxiacrilamida</p>    |

| Estructura  | Nombre  |
|---|---|
|    | N-Hidroxi-3-(2-fenil-3-pirrolidin-1-ilmetilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-acrilamida               |
|    | 3-{3-[(Ciclopropilmetil-amino)-metil]-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-N-hidroxiacrilamida   |
|  | 3-(3-Ciclopropilaminometil-2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-hidroxiacrilamida               |
|  | 3-[3-Butilaminometil-2-(4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxiacrilamida         |
|  | 3-[3-(terc-Butilamino-metil)-2-(4-fluorofenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-hidroxiacrilamida. |

15. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

5 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el tratamiento de un trastorno causado por, asociado con o acompañado de interrupciones de la proliferación celular y/o angiogénesis.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el trastorno proliferativo es el cáncer.
18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el tratamiento de un trastorno que se puede tratar por medio de la inhibición de la histona desacetilasa.
- 5 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en Trastornos proliferativos (p. ej. cáncer); Enfermedades neurodegenerativas incluyendo la Enfermedad de Huntington, Enfermedades de poliglutamina, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Convulsiones, Degeneración Estriatonigral, Parálisis supranuclear progresiva, Distrofia de torsión, Tortícolis espasmódica y discinesia, Temblor familiar, Síndrome de Gilles de la Tourette, Enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, Enfermedad de Pick, Hemorragia intracerebral, Esclerosis lateral primaria, Atrofia muscular espinal, Esclerosis lateral amiotrófica, Polineuropatía hipertrófica intersticial, Retinitis pigmentosa, Atrofia óptica hereditaria, Paraplejia  
10 espástica hereditaria, Ataxia progresiva y Síndrome de Shy-Drager; Enfermedades metabólicas incluyendo Diabetes Tipo 2; Enfermedades degenerativas del ojo incluyendo Glaucoma, Degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular miópica, Glaucoma rubeótico, Queratitis intersticial, Retinopatía diabética, Anomalía de Peter, Degeneración de la retina, Retinopatía en celofán; Distrofia de Cogan; Distrofia Corneal; Neovascularización del iris (Rubeosis); Neovascularización de la córnea; Retinopatía del prematuro; Edema Macular; Agujero Macular; Fruncido macular; Blefaritis marginal, Miopía, crecimiento no maligno de la conjuntiva; Enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario, incluyendo Artritis reumatoide (AR), Osteoartritis, Artritis crónica juvenil, Enfermedad injerto contra anfitrión, Psoriasis, Asma, Espondiloartropatía, Enfermedad de Crohn, Síndrome del intestino irritable, Colitis ulcerosa, Hepatitis alcohólica, Diabetes, Síndrome de Sjogren, Esclerosis múltiple,  
15 Espondilitis anquilosante, Glomerulopatía membranosa, Dolor discogénico, Lupus eritematoso generalizado, dermatitis de contacto alérgica; Enfermedades que implican angiogénesis incluyendo cáncer, psoriasis, artritis reumatoide; Trastornos psicológicos, incluyendo enfermedad bipolar, esquizofrenia, depresión y demencia; Enfermedades cardiovasculares incluyendo Insuficiencia cardíaca, restenosis, hipertrofia cardíaca y arteriosclerosis; Enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis quística y angiofibroma;  
20 Enfermedades infecciosas, incluyendo infecciones por hongos, como *Candida albicans*, infecciones bacterianas, infecciones virales, tales como Herpes simplex, infecciones por protozoos, tales como Malaria, infección por Leishmania, infección por Trypanosoma brucei, Toxoplasmosis y coccidiosis y Trastornos hematopoyéticos incluyendo talasemia, anemia y la anemia de células falciformes.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en un trastorno neurodegenerativo, un trastorno inflamatorio y/o un trastorno del sistema inmunitario, y una enfermedad degenerativa del ojo.
21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el tratamiento del cáncer.
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el cáncer es un tumor maligno hematológico.
- 35 23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde los tumores malignos hematológicos se seleccionan de un grupo que consiste en linfoma de células B, linfoma de células T y leucemia.
24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el cáncer es un tumor sólido.
- 40 25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer pancreático y cáncer de cerebro.