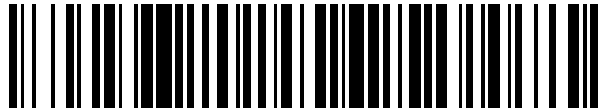


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 519 474**

51 Int. Cl.:

C07D 207/08 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2009 E 09725624 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2260020**

54 Título: **Inhibidores de las desacetilasas B basados en hidroxamato**

30 Prioridad:

26.03.2008 US 39674 P

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

07.11.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**SHULTZ, MICHAEL;
CHEN, CHRISTINE HIU-TUNG;
CHO, YOUNG SHIN;
JIANG, LEI;
FAN, JIANMEI;
LIU, GANG;
MAJUMDAR, DYUTI y
LI, JIANKE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 519 474 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

Inhibidores de las desacetilasas B basados en hidroxamato

Introducción

5 La desacetilación, catalizada por las desacetilasas, se refiere a la regulación transcripcional de las proteínas implicadas en la transducción de señal. Por consiguiente, los inhibidores de histona se pueden utilizar para la terapia de condiciones patológicas o trastornos totalmente o en parte mediados por una o más desacetilasas. Estas condiciones o trastornos pueden incluir retinopatías, degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, condiciones de atrofia muscular, tales como distrofias musculares, la caquexia, el síndrome de Huntington, enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide o enfermedades inflamatorias reumáticas, enfermedades cardiovasculares tales como la hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca, enfermedad y disfunción renal, accidente cerebrovascular, trastornos autoinmunes y enfermedades neoplásicas. Más específicamente, los inhibidores de histona pueden ser útiles para tratar la artritis y las condiciones artríticas (por ejemplo, la osteoartritis, la artritis reumatoide, y similares), otros trastornos inflamatorios crónicos (por ejemplo, asma crónica, aterosclerosis arterial o post-transplantacional, endometriosis, y similares), tumores sólidos (por ejemplo, cánceres del tracto gastrointestinal, páncreas, de mama, estómago, cuello del útero, vejiga, riñón, próstata, esófago, ovarios, endometrio, pulmón, cerebro, melanoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, mesotelioma pleural maligno, linfoma, mieloma múltiple, y similares), y tumores líquidos (por ejemplo, leucemias).

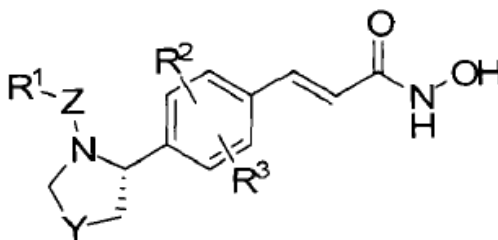
20 Más específicamente, las histona desacetilasas eliminan un grupo acetilo de una N-acetil lisina en una histona. En las células normales, la histona desacetilasa (HDAC) y la histona acetiltransferasa juntas controlan el nivel de acetilación de las proteínas histonas y no histonas para mantener un equilibrio. La acetilación reversible de las histonas es un importante regulador de la expresión génica que actúa alterando la accesibilidad de los factores de transcripción al ADN.

25 Los inhibidores de HDAC se han estudiado por su efecto terapéutico para enfermedades proliferativas, incluyendo tumores, condiciones hiperproliferativas, neoplasias, enfermedades inmunes, enfermedades cardiovasculares y enfermedades del sistema nervioso central y periférico. Más específicamente, los inhibidores de HDAC pueden ser útiles por sus actividades antitumorales. Por ejemplo, se ha reportado que el ácido butírico y sus derivados, incluyendo fenilbutirato de sodio, inducen la apoptosis *in vitro* en el carcinoma humano de colon, leucemia y líneas celulares de retinoblastoma. Sin embargo, el ácido butírico y sus derivados no son útiles como agentes farmacológicos porque tienden a ser metabolizados rápidamente y tienen una vida media muy corta *in vivo*. Otros inhibidores de HDAC que han sido estudiados por sus actividades contra el cáncer incluyen la tricostatina A y trapoxina. La tricostatina A, un agente antifúngico y antibiótico, es un inhibidor reversible de la HDAC de mamífero y trapoxina, un tetrapéptido cíclico, es un inhibidor irreversible de HDAC de mamífero. Aunque la tricostatina y la trapoxina han sido estudiadas por sus actividades contra el cáncer, la inestabilidad *in vivo* de estos compuestos los hace menos apropiados como medicamentos contra el cáncer.

Los documentos WO 02/22577 y WO 2004/063169 describen los compuestos de hidroxamato como inhibidores de histona.

Resumen

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula II':



II';

y las sales farmacéuticamente aceptables, del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 , Y y Z son como se definen en el presente documento.

5 Las presentes instrucciones se refieren a los métodos de preparación de compuestos de Fórmula I, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos de Fórmula I, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en el tratamiento de condiciones patológicas o trastornos mediados totalmente o en parte por las desacetilasas, por ejemplo, un paciente en necesidad del mismo. Ejemplos de las condiciones patológicas o trastornos incluyen condiciones proliferativas indeseables, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, procesos inmunológicos no deseados, e infecciones fúngicas.

10 Lo anterior así como otras características y ventajas de las presentes instrucciones se comprenderán más plenamente a partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones.

Descripción detallada

15 A lo largo de la descripción, donde se describen las composiciones que tienen, incluyen o que comprenden componentes específicos, o donde los procesos se describen como que tienen, incluyen o que comprenden las etapas de procedimiento específicas, se contempla que las composiciones de las instrucciones presentes también consisten esencialmente de, o consisten de, los componentes citados, y que los procesos de las instrucciones presentes también consisten esencialmente de, o consisten de, las etapas del proceso citadas.

20 En la solicitud, donde se dice que un elemento o componente que se incluye en y/o se selecciona de una lista de elementos o componentes citados, se debe entender que el elemento o componente puede ser uno cualquiera de los elementos o componentes citados y puede ser seleccionado de un grupo que consta de dos o más de los elementos o componentes citados.

El uso del término "incluir", "incluye", "que incluye", "tener", "tiene" o "que tiene" se debe entender generalmente como indefinido y no limitativo, a no ser que se especifique lo contrario.

25 El uso del singular en el presente documento incluye el plural (y viceversa) a menos que se indique específicamente lo contrario. Además, cuando el uso del término "aproximadamente" es antes de un valor cuantitativo, las instrucciones presentes también incluyen el valor cuantitativo específico en sí, a menos que se especifique lo contrario. Como se usa en este documento, el término "aproximadamente" se refiere a una variación del 65% del valor nominal.

30 Debe entenderse que el orden de las etapas o el orden para llevar a cabo ciertas acciones son irrelevantes siempre que las instrucciones presentes sigan siendo operables. Además, dos o más etapas o acciones se pueden realizar de forma simultánea.

35 Como se utiliza en el presente documento, un "compuesto" se refiere al propio compuesto y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y ésteres, a menos que se entienda de otra forma en el contexto de la descripción o se limite expresamente a una forma particular del compuesto, i.e., el propio compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo.

40 Tal como se utiliza en este documento, un "grupo saliente" ("LG") se refiere a un átomo cargado o no cargado (o grupo de átomos) que puede ser desplazado como una especie estable como resultado de, por ejemplo, una reacción de sustitución o eliminación. Ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, haluro (por ejemplo, Cl, Br, I), azida (N_3), tiocianato (SCN), nitro (NO_2), cianato (CN), tosilato (toluenosulfonato, OTs), mesilato (metanosulfonato, OM), brosilato (p-bromobenzenosulfonato, OB), nosilato (4-nitrobenzenosulfonato, ONs), agua (H_2O), el amoniaco (NH_3) y triflato (trifluorometanosulfonato, OTf).

45 En varios lugares de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos se describen en grupos o en rangos. Se pretende específicamente que la descripción incluya todas y cada subcombinación individual de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, la frase "opcionalmente sustituido con 1-4 grupos" está destinado específicamente a revelar individualmente un grupo químico que puede incluir 0, 1, 2, 3, 4, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1, 1-4, 1-3, 1-2, 2-4, 2-3, y 3-4 grupos.

50 Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener un átomo asimétrico (también denominado como un centro quiral) y algunos de los compuestos pueden contener uno o más átomos o centros asimétricos, que pueden por lo tanto dar lugar a isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros (isómeros geométricos). Los compuestos de las instrucciones presentes incluyen tales isómeros ópticos y diastereómeros en sus respectivas formas enantioméricamente puras (i.e., (+) y (-)), estereoisómeros en las mezclas racémicas, y en otras mezclas de los (+) y (-), como estereoisómeros así como sales, hidratos y ésteres de estos farmacéuticamente aceptables. Los

5 isómeros ópticos en forma pura o en mezcla enantioméricamente enriquecida se pueden obtener por procedimientos estándar conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, separación quiral, formación de sal diastereomérica, resolución cinética y síntesis asimétrica. Las instrucciones presentes abarcan también isómeros cis y trans de los compuestos que contienen fracciones alqueno (por ejemplo, alquenos e iminas). También se describen todos los regioisómeros posibles y mezclas de los mismos, que se pueden obtener en forma pura o en mezcla sustancialmente enriquecida por procedimientos estándar de separación conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero no se limitan a, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina, cromatografía de lecho móvil simulado, y la cromatografía líquida de alta resolución.

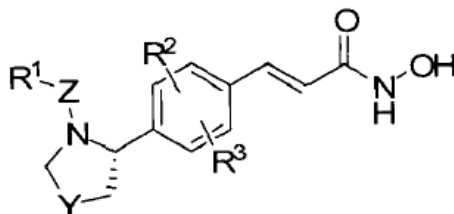
10 También se describen todos los compuestos farmacéuticamente aceptables marcados isotópicamente de fórmula (I) en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza.

15 Los ejemplos de isótopos apropiados para inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, *i.e.* ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, el aumento en la vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias.

20 Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por medio de procesos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos y las secciones de Preparación utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

En un aspecto, las instrucciones presentes proporcionan los compuestos de fórmula II':



II';

25 o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

Y se selecciona del -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -NHCH₂-, N(CH₃)CH₂-, y -N(C(O)Ot-Bu)CH₂ y Z se selecciona de -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -C(O)CH₂-, -CH₂CH(OH)-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, y -CH₂C(=NOH)-;

30 R¹ se selecciona de un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo pirrolidilo, un grupo piperidilo, un grupo tetrahidrofuranilo, y un grupo tetrahidropiranilo, o

R¹ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, -NO₂-, -OH, -OCH₃, y metilo, o

35 R¹ es un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, OH, CF₃, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, 2-metil propilo, 2,2-dimetil-propilo, propinilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, ciclopropilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, fenilo, y trifluorofenilo, o

R¹ es un grupo indolilo, un pirazolo [1,5-a] piridilo, un grupo pirrolo [2,3-b] piridilo, o un imidazo [1,2-a] piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, NO₂, CF₃, metilo, etilo, i-propilo, t-butilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, fenilo, piridilo, y pirazinilo; y

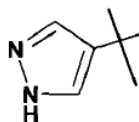
R² y R³ son independientemente H, F, Cl, Br y.

- 5 En modalidades particulares, R¹ puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo. En ciertas modalidades, R¹ se puede seleccionar de un grupo pirrolidilo, un grupo piperidilo, un grupo tetrahidrofuranilo, y un grupo tetrahidropiranilo. En modalidades particulares, R¹ puede ser tetrahidropiranilo.

En modalidades particulares, R¹ puede ser un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, NO₂, -OH, -OCH₃, y metilo.

- 10 En modalidades particulares, R¹ puede ser un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, OH, CF₃, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, propinilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, ciclopropilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, fenilo, y trifluorofenilo

En una modalidad, R¹ puede ser



15

En otra modalidad, R¹ puede ser disustituido con metilo.

En ciertas modalidades, R¹ puede ser un grupo indolilo,

- 20 Un grupo pirazolo [1,5-a] piridilo, un grupo pirrolo [2,3-b] piridilo, o un grupo imidazo [1,2-a] piridilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados entre F, Cl, Br, NO₂, CF₃, metilo, etilo, i-propilo, t-butilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, fenilo, piridilo, y pirazinilo.

En algunas modalidades, R² se puede seleccionar entre H, F, Cl, y Br. En algunas modalidades, R³ se puede seleccionar de entre H, F, Cl, y Br.

En una modalidad preferida, Y puede ser -CH₂-.

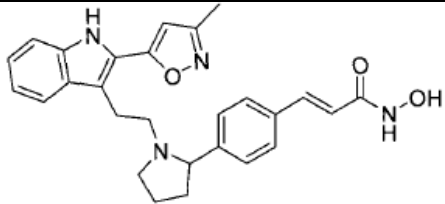
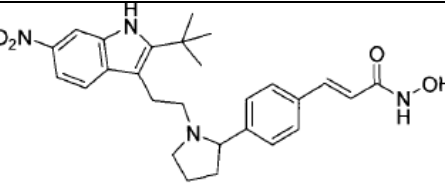
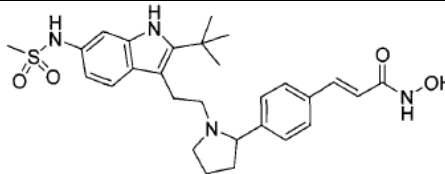
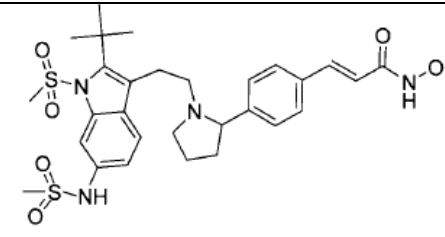
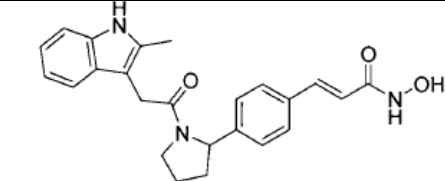
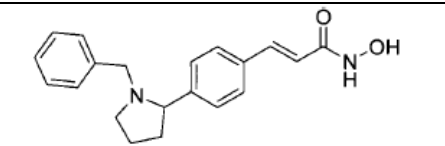
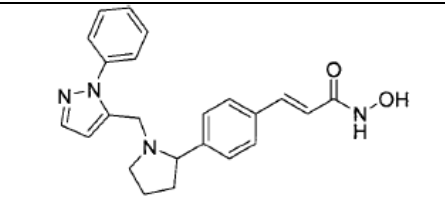
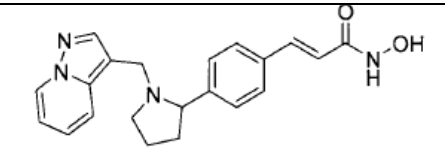
En una modalidad adicional, Z puede ser -CH₂CH₂-.

- 25 Los compuestos de las instrucciones presentes se pueden seleccionar de los compuestos en la Tabla 1. Los compuestos 8, 10, 11, 34-37, 56, 57, 74-83, 98, 101-108 y 110-121 se proporcionan como propósitos de referencia.

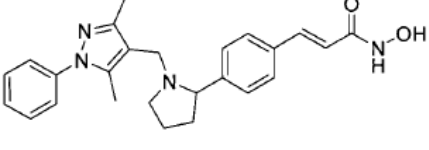
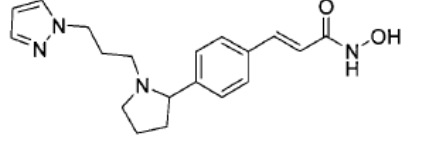
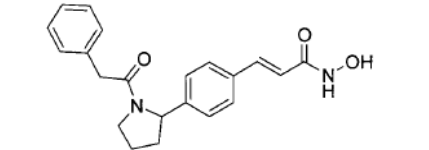
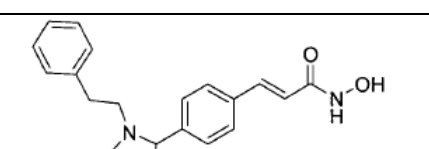

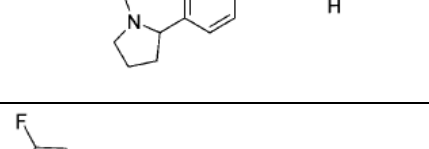
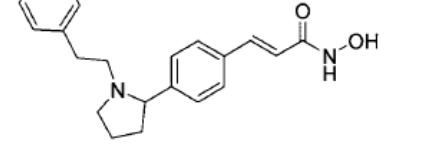
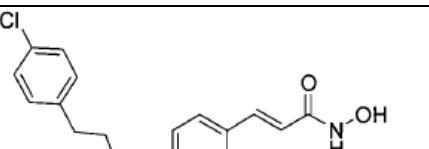
Tabla 1

Compuesto #	Estructura	Nombre
1		(E)-N-Hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida
2		(E)-N-Hidroxi-3-(4-{1-[3-(1H-indol-3-il)-propil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida
3		(E)-N-Hidroxi-3-(4-{1-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida
4		(E)-N-Hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida
5		(E)-N-Hidroxi-3-(4-{1-(2-indol-1-il)-etil}-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
6		(E)-N-Hidroxi-3-(4-{1-[2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida
7		(E)-N-Hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-fenil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida

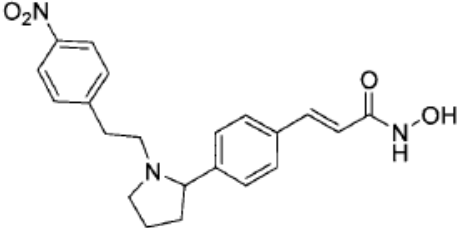
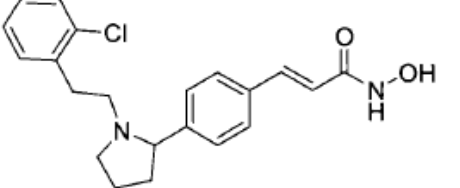
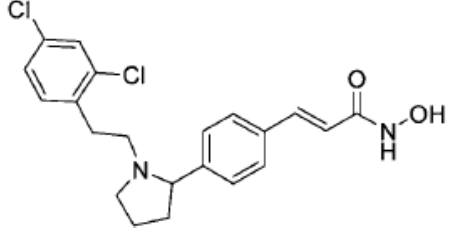
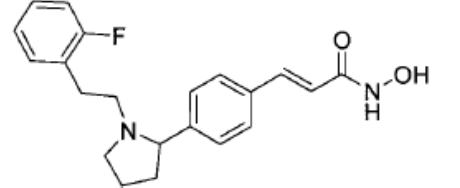
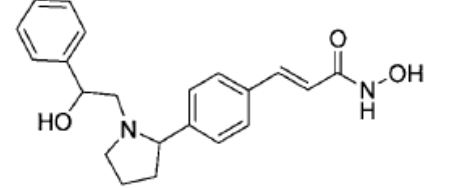
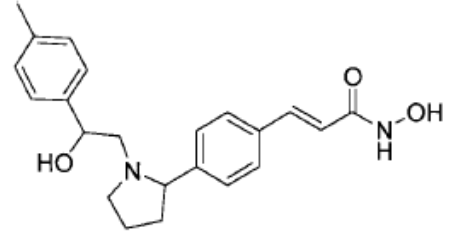
(continuación)

8		(E)-N-Hidroxi-3-[4-(1-{2-[2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-indol-3-il]-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil]-acrilamida
9		(E)-3-(4-{1-[2-(2- <i>tert</i> -Butil-6-nitro-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxiacrilamida
10		(E)-3-(4-{1-[2-(2- <i>tert</i> -Butil-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida
11		(E)-3-(4-{1-[2-(2- <i>tert</i> -Butil-1-metanosulfonil-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida
12		(E)-N-Hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida
13		(E)-3-[4-(1-Bencil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
14		(E)-N-Hidroxi-3-(4-[1-(2-fenil-2H-pirazol-3-ilmetil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrilamida
15		(E)-N-Hidroxi-3-[4-(1-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-il]-fenil]-acrilamida

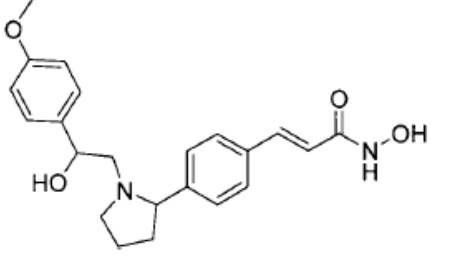
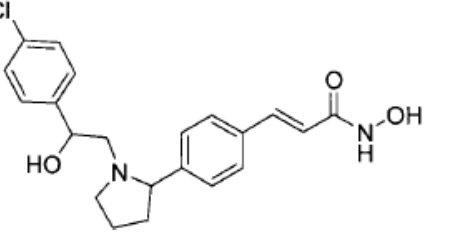
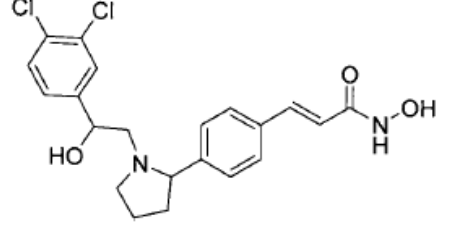
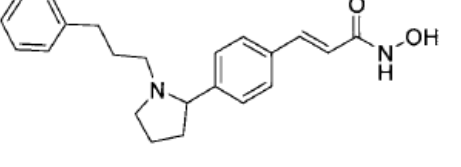
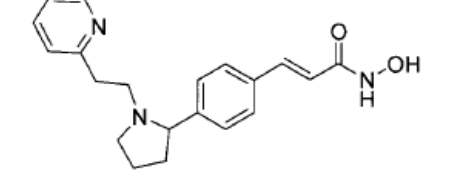
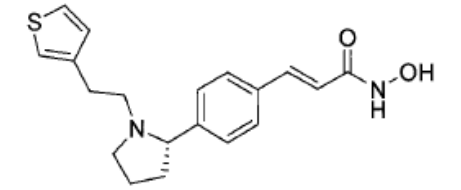
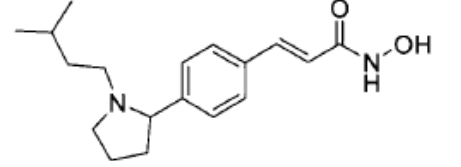
(continuación)

16		(E)-3-(4-[1-(3,5-Dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-N-hidroxiacrilamida
17		(E)-N-Hidroxi-3-(4-[(S)-1-(3-pirazol-1-il-propil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrilamida
18		(E)-N-Hidroxi-3-(4-[(S)-1-fenilacetil-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrilamida
19		(E)-N-Hidroxi-3-(4-(1-fenetil-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
20		(E)-N-Hidroxi-3-(4-{1-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida
21		(E)-3-(4-[(S)-1-[2-(4-Fluorofenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-fenil)-N-hidroxi-acrilamida
22		(E)-3-(4-[(S)-1-[2-(4-Clorofenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-fenil)-N-hidroxi-acrilamida
23		(E)-3-(4-{1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida

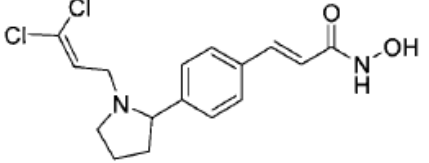
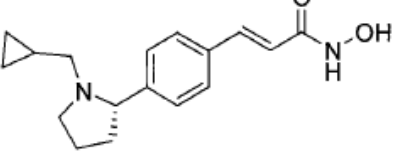
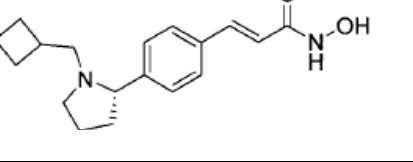
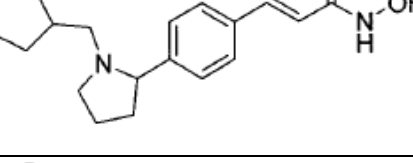
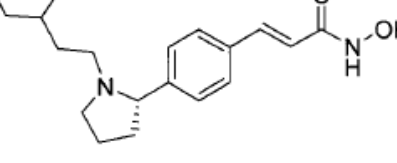
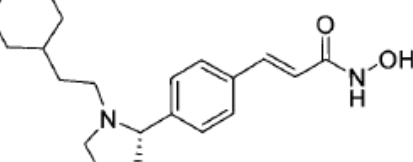
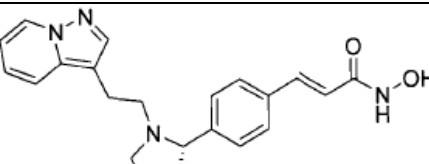
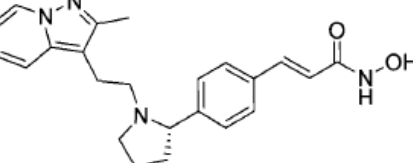
(continuación)

24		(E)-N-Hidroxi-3-(4-{1-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida
25		(E)-3-(4-{1-[2-(2-Cloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida
26		(E)-3-(4-{1-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida
27		(E)-3-(4-{1-[2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida
28		(E)-N-Hidroxi-3-(4-[1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrilamida
29		(E)-N-Hidroxi-3-(4-[1-(2-hidroxi-2-p-tolil-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrilamida

(continuación)

30		(E)-N-Hidroxi-3-(4-{1-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida
31		(E)-3-(4-{1-[2-(4-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-pirrolidin-2-il }-fenil)-N-hidroxi-acrilamida
32		(E)-3-(4-{1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxiacrilamida
33		(E)-N-Hidroxi-3-{4-[1-(3-fenil-propil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida
34		(E)-N-Hidroxi-3-{4-[1-(2-piridin-2-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida
35		(E)-N-Hidroxi-3-{4-[(S)-1-(2-tiofen-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida
36		(E)-N-Hidroxi-3-{4-[1-(3-metilbutil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida

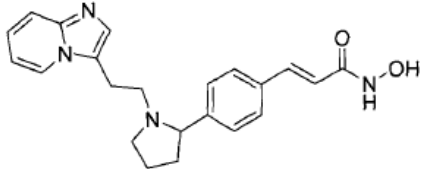
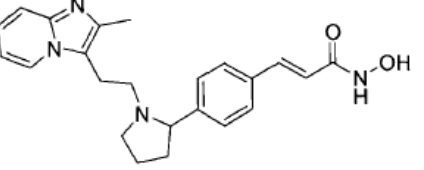
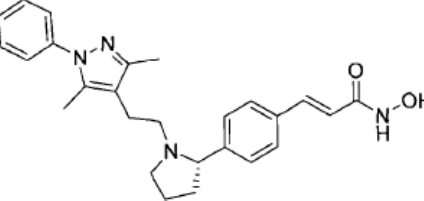
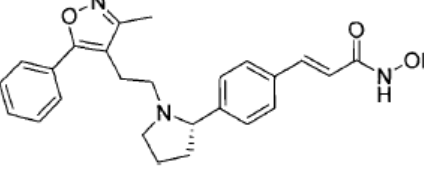
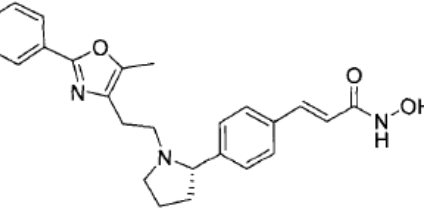
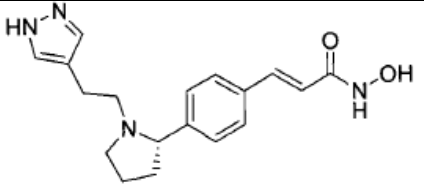
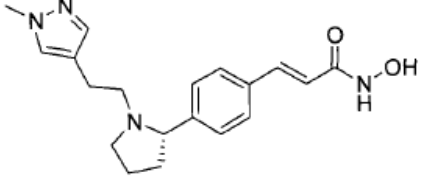
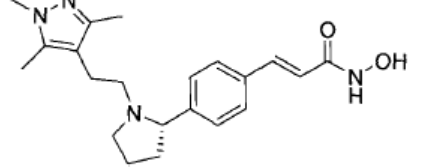
(continuación)

37		(E)-3-[4-[1-(3,3-Dicloro-alil)-pirrolidin-2-il]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
38		(E)-3-[4-((S)-1-Ciclopropilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
39		(E)-3-[4-((S)-1-Ciclobutilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
40		(E)-3-[4-(1-Ciclopentilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
41		(E)-3-[4-((S)-1-(2-Ciclohexil-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida
42		(E)-N-Hidroxi-3-[4-((S)-1-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida
43		(E)-N-Hidroxi-3-[4-((S)-1-[2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida
44		(E)-N-Hidroxi-3-[4-((S)-1-[2-(2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida

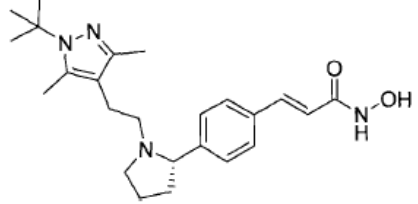
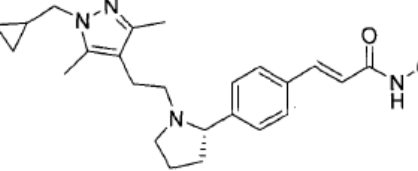
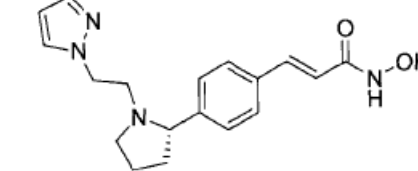
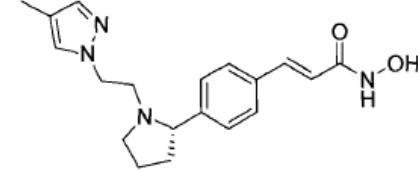
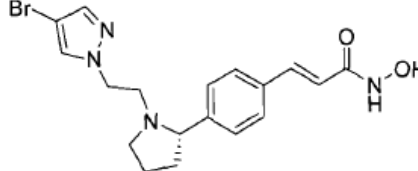
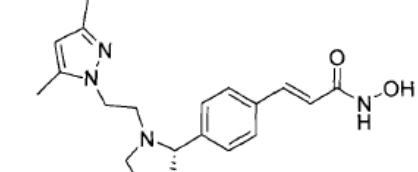
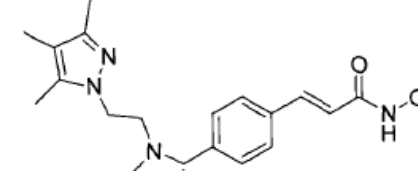
(continuación)

45		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((R)-1-[2-(2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
46		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
47		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-Ethil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
48		(E)-N-Hidroxi-3-[4-((S)-1-[2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida
49		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-pirazin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
50		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-piridin-3-il-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
51		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
52		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-tert-Butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-Nhidroxi-acrilamida

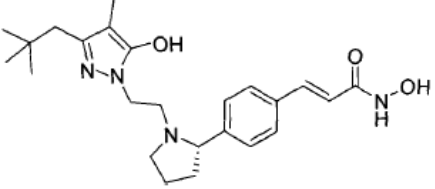
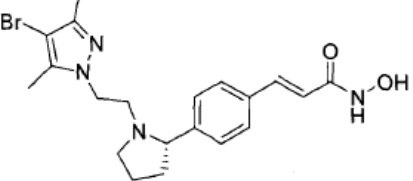
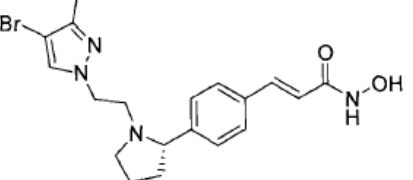
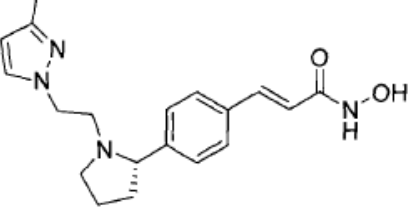
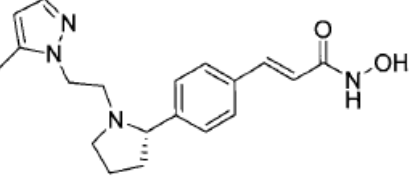
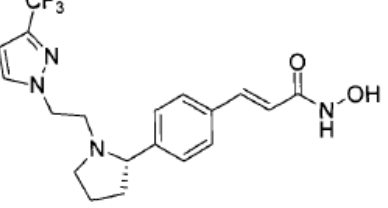
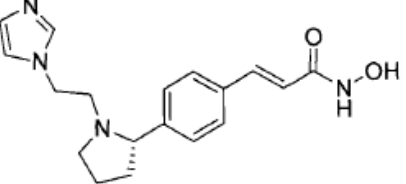
(continuación)

53		(E)-N-Hidroxi-3-(4-[1-(2-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrilamida
54		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
55		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-Dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-Nhidroxi-acrilamida
56		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(3-metil-5-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
57		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
58		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
59		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
60		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida

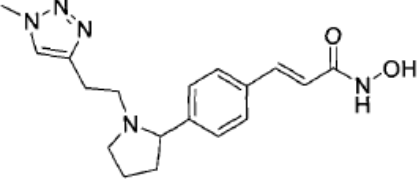
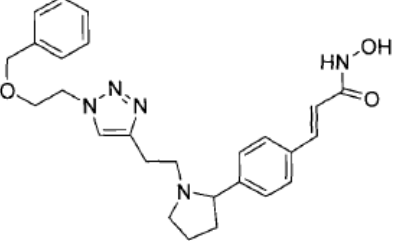
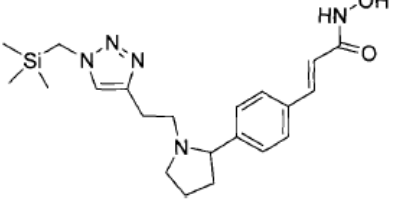
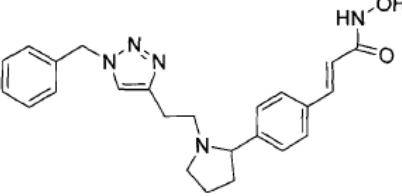
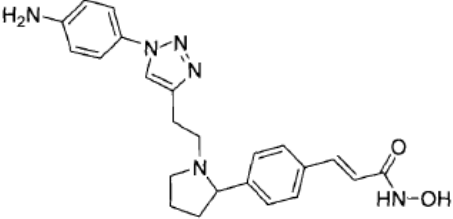
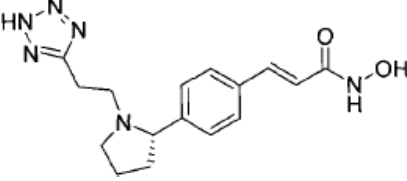
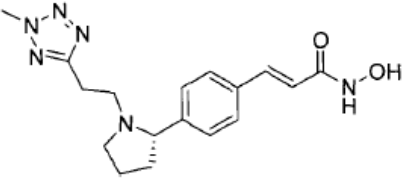
(continuación)

61		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(1- <i>tert</i> -Butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-Nhidroxi-acrilamida
62		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-Ciclopropilmetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida
63		(E)-N-Hidroxi-3-(4-[(S)-1-(2-pirazol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrilamida
64		(E)-N-Hidroxi-3-(4-[(S)-1-[2-(4-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
65		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-Bromo-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida
66		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
67		(E)-N-Hidroxi-3-(4-[(S)-1-[2-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida

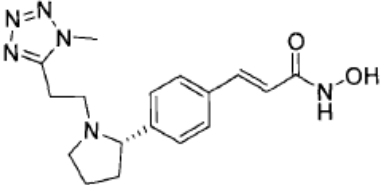
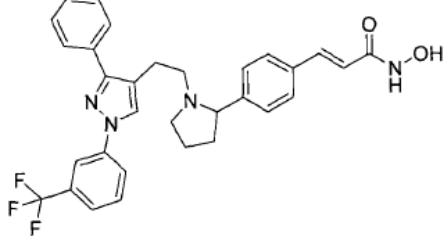
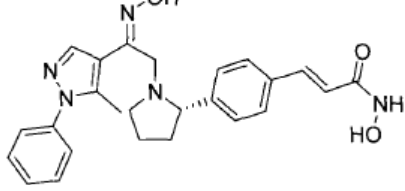
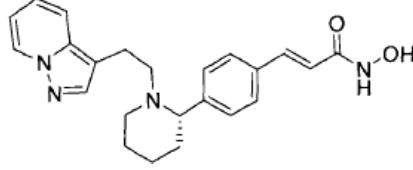
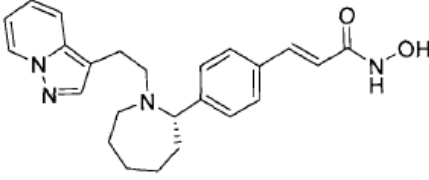
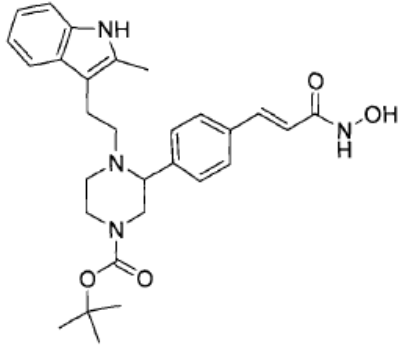
(continuación)

68		(E)-3-[4-((S)-1-{2-[3-(2,2-Dimetilpropil)-5-hidroxi-4-metil-pirazol-1-il]-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida
69		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-Bromo-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
70		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-Bromo-3-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
71		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
72		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(5-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
73		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
74		(E)-N-Hidroxi-3-(4-[1-(2-imidazol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrilamida

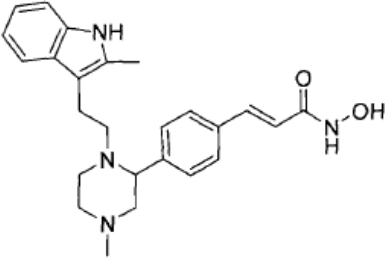
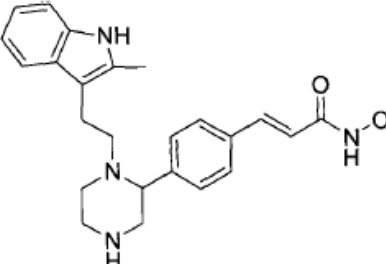
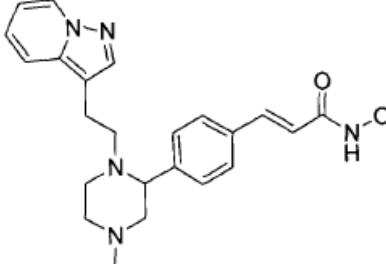
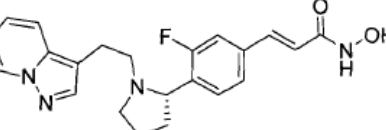
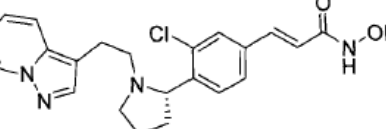
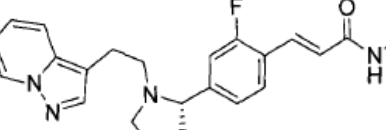
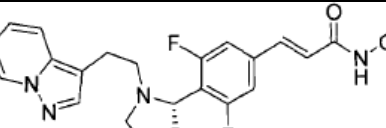
(continuación)

75		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
76		(E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(2-Benciloxietil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]Nhidroxi-acrilamida
77		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-trimetilsilanilmetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
78		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-Bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
79		(E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4-Aminofenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-Nhidroxi-acrilamida
80		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
81		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida

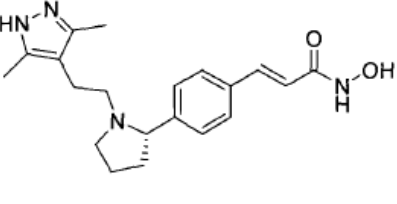
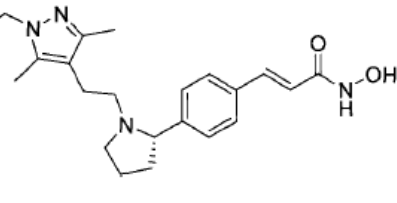
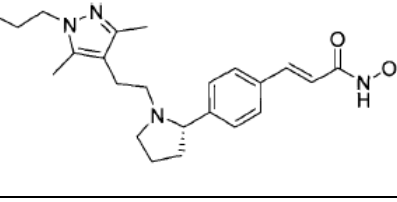
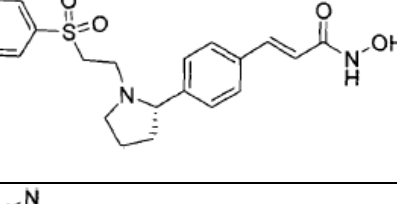
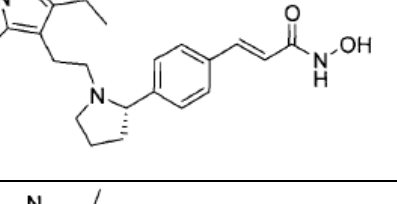
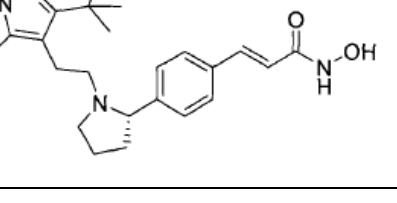
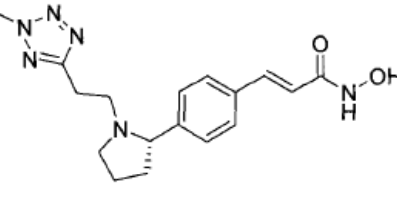
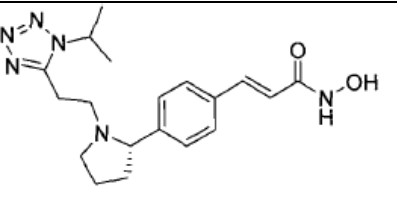
(continuación)

82		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
83		(E)-N-Hidroxi-3-[4-(1-{2-[3-fenil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-etil}-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida
84		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-((Z)-hidroxiimino)-2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
85		(E)-N-Hidroxi-3-(4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-piperidin-2-il)-fenil)-acrilamida
86		(E)-N-Hidroxi-3-(4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-azepan-2-il)-fenil)-acrilamida
87		Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 3-[4-((E)-2-hidroxicarbamoil-vinil)-fenil]-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazina-1-carboxílico

(continuación)

88		(E)-N-Hidroxi-3-(4-(4-metil-1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2-il)-fenil)-acrilamida
89		(E)-N-Hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2-il}-fenil)-acrilamida
90		(E)-N-Hidroxi-3-(4-[4-metil-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-piperazin-2-il)-fenil)-acrilamida
91		(E)-3-(3-Fluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
92		(E)-3-(3-Cloro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
93		(E)-3-(2-Fluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
94		(E)-3-(3,5-Difluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida

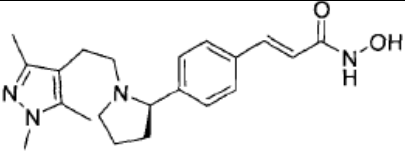
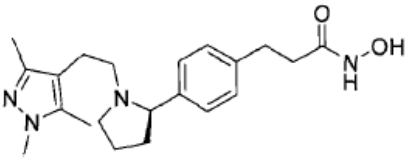
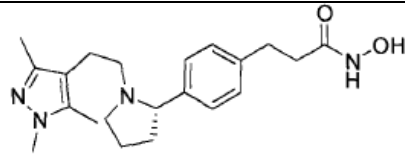
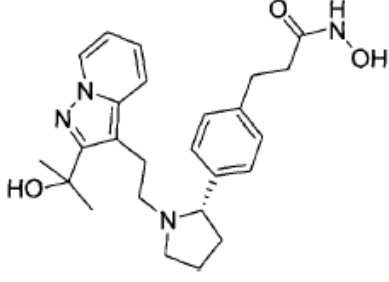
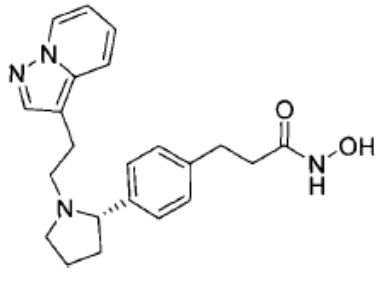
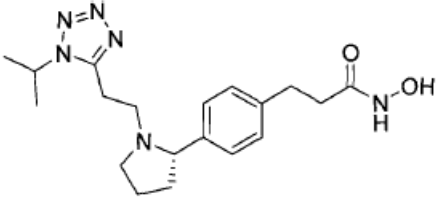
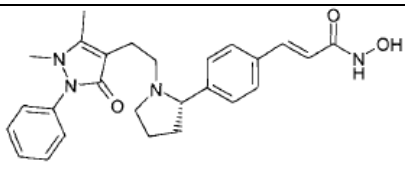
(continuación)

95		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
96		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-Etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
97		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-Butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
98		(E)-3-(4-((S)-1-(2-Bencenosulfonil-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
99		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
100		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(3- <i>tert</i> -Butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
101		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
102		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida

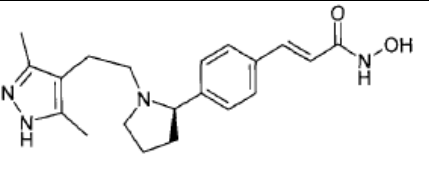
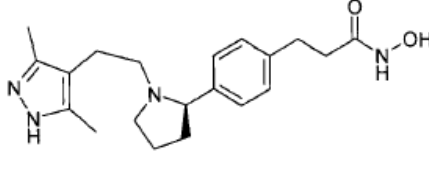
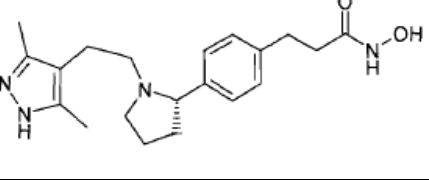
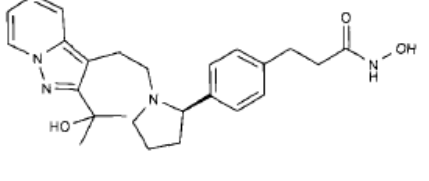
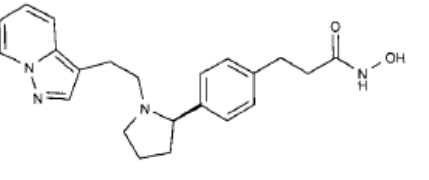
(continuación)

103		(E)-N-Hidroxi-3-[4-(1-{2-[2-(3,3,3-trifluoropropil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida
104		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(2- <i>tert</i> -Butil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
105		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-Ciclobutil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
106		(E)-N-Hidroxi-3-[4-((S)-1-(2-[2-(4-nitro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida
107		(E)-N-Hidroxi-3-[4-((S)-1-(2-[1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida
108		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(5- <i>tert</i> -Butil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-yl)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
109		(E)-3-[4-((S)-1-[2-[3,5-Dimetil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida

(continuación)

110		(E)-N-Hidroxi-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida
111		N-Hidroxi-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propionamida
112		N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propionamida
113		N-Hidroxi-3-[4-((S)-1-[2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-propionamida
114		N-Hidroxi-3-[4-((S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil]-propionamida
115		N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propionamida
116		(E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,5-Dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida

(continuación)

117		(E)-3-(4-((R)-1-[2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida
118		3-(4-((R)-1-[2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiopropionamida
119		3-(4-((S)-1-[2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiopropionamida
120		N-Hidroxi-3-[4-((R)-1-[2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-propionamida
121		N-Hidroxi-3-[4-((R)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil]-propionamida

Los profármacos de los compuestos revelados en este documento pueden ser proporcionados. Como se utiliza en este documento, "profármaco" se refiere a un compuesto ("compuesto original") que tiene una fracción que produce, genera o libera un compuesto de las instrucciones presentes ("compuesto activo") cuando se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en los compuestos activos de una manera tal que las modificaciones pueden ser retiradas, ya sea por manipulación rutinaria o *in vivo*, a partir de los compuestos originales. Los ejemplos de profármacos incluyen compuestos que contienen una o más fracciones moleculares que se adicionan a un grupo hidroxilo, amino, sulfidrido, o carboxilo de los compuestos activos, y que, cuando se administra a un sujeto mamífero, es/son escindido(s) *in vivo* para formar el hidroxilo libre, grupo amino, sulfidrido, o carboxilo, respectivamente, y para liberar el compuesto activo. Los ejemplos de profármacos pueden incluir derivados de acetato, formiato, y benzoato de grupos funcionales hidroxilo y amino en los compuestos de las instrucciones presentes. La preparación y uso de profármacos se discute en T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, cuyas descripciones completas se incorporan en este documento por referencia para todos los propósitos.

Las formas de ésteres de los compuestos de acuerdo con las instrucciones presentes, que incluyen ésteres farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica que pueden ser metabolizados en la forma de ácido libre, como una forma de ácido carboxílico libre, en un cuerpo de mamífero. Ejemplos de tales ésteres incluyen ésteres de alquilo (por ejemplo, alquilos de 1 a 10 átomos de carbono), ésteres de cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilos de 3-10 átomos de carbono), ésteres de arilo (por ejemplo, arilos de 6-14 átomos de carbono, incluyendo de 6-10 átomos de carbono), y análogos heterocíclicos de los mismos (por ejemplo, heterociclos de 3-14 átomos en el anillo, 1-3 de los cuales pueden ser seleccionados de O, N, y S) y el residuo alcohólico puede llevar otros sustituyentes. En algunas modalidades, los ésteres de los compuestos revelados en este documento pueden ser ésteres de alquilo C₁₋₁₀, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres de propilo, ésteres de isopropilo, ésteres de butilo, ésteres de isobutilo, ésteres de t-butilo, ésteres de pentilo, ésteres de isopentilo, ésteres de neopentilo, ésteres de hexilo, ésteres de ciclopropilmetilo, y ésteres de bencilo, ésteres de cicloalquilo C₃₋₁₀, tales como ésteres de ciclopropilo,

ésteres de ciclobutilo, ésteres de ciclopentilo, y ésteres de ciclohexilo, o ésteres de arilo, tales como ésteres de fenilo y toliilo éster.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las instrucciones presentes, que pueden tener una fracción ácido, pueden formarse usando bases orgánicas o inorgánicas. Se contemplan tanto las sales mono como polianiónicas, en función del número de hidrógenos ácidos disponibles para la desprotonación. Las sales apropiadas formadas con bases incluyen sales de metales, tales como metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, o magnesio; sales de amonio y sales de aminas orgánicas, tales como las formadas con morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di, o tri-alkilamina inferior (por ejemplo, etil-tertilbutilamina, dietilamina, diisopropilamina, trietilamina, tributilamina, o dimetilpropilamina), o una mono, di o trihidroxi alkilamina inferior (por ejemplo, mono, di o trietanolamina). Los ejemplos no limitantes de bases inorgánicas incluyen NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LiOH , NaOH , KOH , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , y Na_3PO_4 . También se pueden formar las sales internas. Del mismo modo, cuando un compuesto revelado en el presente documento contiene una fracción básica, las sales pueden formarse con ácidos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo, las sales se pueden formar a partir de cualquiera de los siguientes ácidos: acético, benenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, dicloroacético, etenosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, múcico, naftalenosulfónico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, ftálico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, toluenosulfónico, así como otros ácidos farmacéuticamente aceptables conocidos.

En otro aspecto, las instrucciones presentes proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en este documento y uno o más portadores, excipientes, o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales portadores son bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, tales como, por ejemplo, los descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, Alfonso R. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000), cuya descripción completa se incorpora en este documento por referencia para todos los propósitos. Como se utiliza en este documento, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es aceptable para su uso en aplicaciones farmacéuticas desde una perspectiva toxicológica y no interacciona adversamente con el ingrediente activo. En consecuencia, los portadores farmacéuticamente aceptables son aquellos que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y son biológicamente aceptables. Los ingredientes activos suplementarios también se pueden incorporar en las composiciones farmacéuticas.

Los compuestos de las instrucciones presentes pueden ser útiles para la inhibición de una desacetilasa en una célula. Los compuestos de las instrucciones presentes pueden ser útiles para el tratamiento, la inhibición, la prevención o el diagnóstico de una condición patológica o trastorno en un mamífero, por ejemplo, un ser humano. Por consiguiente, un compuesto de las instrucciones presentes (o su sal farmacéuticamente aceptable) o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de las instrucciones presentes en combinación o asociación con un portador farmacéuticamente aceptable puede ser administrada a un mamífero. Los compuestos de las instrucciones presentes se pueden administrar solos o en combinación con otros compuestos o terapias terapéuticamente eficaces para el tratamiento, la inhibición, la prevención o el diagnóstico de la condición patológica o trastorno. Como se utiliza en este documento, "terapéuticamente efectiva" se refiere a una sustancia o una cantidad que provoca una actividad biológica o efecto deseable.

Los compuestos revelados en el presente documento se pueden utilizar como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento o inhibición de un estado patológico o trastorno, por ejemplo, una condición mediada totalmente o en parte por una o más desacetilasas, tales como una condición proliferativa no deseada; una enfermedad neurodegenerativa, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Rubenstein-Taybis, enfermedad de Parkinson, distrofia muscular, atrofia muscular espinal, el síndrome de Rett, y similares; una enfermedad cardiovascular, incluyendo la insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, trombosis, y similares; una enfermedad autoinmune, incluyendo lupus, aterosclerosis, escleroderma, y similares; un trastorno inflamatorio, incluyendo la artritis y las condiciones artríticas (por ejemplo, la osteoartritis, la artritis reumatoide, y similares), y otros trastornos inflamatorios crónicos (por ejemplo, asma crónica, aterosclerosis arterial o post-transplantacional, endometriosis, y similares); un proceso inmunológico no deseado; accidente cerebrovascular; y una infección fúngica. En algunas modalidades, la condición proliferativa no deseada incluye un cáncer (por ejemplo, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de la glándula suprarrenal, cáncer de vejiga, tumor de mama, cáncer de estómago incluyendo tumores gástrico, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de vagina, cáncer de tiroides, sarcoma, glioblastomas, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga), un tumor, una fibrosis, y similares; una neoplasia, incluyendo carcinoma de mama, leucemia, y similares; y una hiperproliferación epidérmica, incluyendo psoriasis, hiperplasia de próstata, y similares. Los compuestos descritos en este documento pueden ser utilizados para tratar estas condiciones patológicas y trastornos utilizando. Como se usa en el presente documento, "tratamiento" se refiere a aliviar y/o mejorar parcial o completamente la condición o sus síntomas. En ciertas modalidades, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en el tratamiento de los siguientes cánceres. Cardiacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y

5 teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (de células escamosas, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hantartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma Kaposi, leiomioma, mioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nephroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumor adenomatoide, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligna (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumor de células gigantes malignas, osteocondroma (exostosis cartilaginosa), condroma benigna, condroblastoma, condromixofibroma, osteoide osteoma y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantomas, osteítis defornians), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológica: útero (cáncer de endometrio), cuello uterino (carcinoma cervical, pre-tumor displasia cervical), los ovarios (carcinoma de ovario [cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosa-thecal, los tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode [rhabdomyosarcoma embrionario], trompas de Falopio (carcinoma)); Hematológicas: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: el melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevos displásicos, lipomas, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis, y Glándulas Suprarrenales: neuroblastoma.

35 La hipertrofia cardíaca en respuesta a un aumento de la carga de trabajo impuesta al corazón es un mecanismo adaptativo fundamental. Es un proceso especializado que refleja un aumento cuantitativo en el tamaño celular y la masa (en lugar de número de células) como resultado de cualquiera o una combinación de estímulos mecánicos neuronales o endocrinos. La hipertensión, otro factor implicado en la hipertrofia cardíaca, es un precursor frecuente de insuficiencia cardíaca congestiva. Cuando se produce la insuficiencia cardíaca, el ventrículo izquierdo por lo general se hipertrofia y dilata y los índices de función sistólica, tal como la fracción de eyección, se reducen. Claramente, la respuesta hipertrofica cardíaca es un síndrome complejo y la elucidación de las vías que conducen a la hipertrofia cardíaca será beneficioso en el tratamiento de enfermedades del corazón como resultado de diversos estímulos.

40 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método de prevención de la hipertrofia cardíaca patológica e insuficiencia cardíaca. La administración puede comprender administración intravenosa, oral, transdérmica, de liberación sostenida, supositorio, o administración sublingual. El paciente en riesgo puede exhibir uno o más de hipertensión incontrolada de mucho tiempo, enfermedad valvular no corregida, angina crónica y/o infarto de miocardio reciente.

45 Para los propósitos de la presente solicitud, el tratamiento comprende la reducción de uno o más de los síntomas de la hipertrofia cardíaca, tales como capacidad de ejercicio reducida, volumen de eyección de sangre reducido, aumento de la presión diastólica final ventricular izquierda, aumento de la presión capilar pulmonar, salida cardíaca reducida, índice cardíaco, aumento de la presión en arteria pulmonar, aumento de las dimensiones sistólica y diastólica final del ventrículo izquierdo, y el aumento de tensión de la pared, stress de la pared ventricular izquierda, la tensión y el mismo grosor de la pared del ventrículo izquierdo. Además, el uso de inhibidores de HDAC puede prevenir la hipertrofia cardíaca y los síntomas asociados que surjan.

55 Los regímenes de tratamiento variarán en función de la situación clínica. Sin embargo, el mantenimiento a largo plazo parece ser adecuado en la mayoría de las circunstancias. También puede ser deseable tratar la hipertrofia con inhibidores de HDAC de manera intermitente, tal como dentro de breve manifestación durante la progresión de la enfermedad. En la actualidad, la prueba indica que la dosificación óptima para un inhibidor de HDAC será la dosis máxima antes de que ocurra una toxicidad significativa.

60 La inhibición de HDAC se puede utilizar en combinación con otras modalidades terapéuticas. Por lo tanto, además de las terapias descritas anteriormente, también se pueden proporcionar al paciente más terapias cardíacas farmacéuticas "estándar". Ejemplos de las terapias estándar incluyen, sin limitación, los llamados "bloqueadores beta", antihipertensivos, cardiotónicos, antitrombóticos, vasodilatadores, antagonistas de hormonas, inotrópicos,

diuréticos, antagonistas de la endotelina, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la ACE, antagonistas de la angiotensina tipo 2 y bloqueadores/inhibidores de citoquinas.

5 Un inhibidor de HDAC de la presente invención se puede combinar de manera útil con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más otros compuestos farmacológicamente activos, en particular en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (II'), o una sal de este farmacéuticamente aceptable, como se definió anteriormente, pueden administrarse de forma simultánea, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados de agentes de quimioterapia, por ejemplo, inhibidores de la mitosis tales como un taxano, un alcaloide de la vinca, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina o la vinflunina, y otros agentes contra el cáncer, por ejemplo, cisplatino, 5-fluorouracilo o 5-fluoro-2-4 (1H, 3H) pirimidindiona (5FU), flutamida o gemcitabina.

Tales combinaciones pueden ofrecer ventajas significativas, incluyendo la actividad sinérgica, en la terapia.

15 Un compuesto de la fórmula (II') también se puede utilizar ventajosamente en combinación con otros compuestos antiproliferativos. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la aromatasa; antiestrógenos; inhibidores de la topoisomerasa I; inhibidores de la topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos de alquilación; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de la ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que dirigen/disminuyen una actividad de la proteína o lípido quinasa y otros compuestos antiangiogénicos; compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de una proteína o lípido de la fosfatasa; agonistas gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de aminopeptidasa metionina; bifosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas de Ras oncogénicos; inhibidores de la telomerasa; inhibidores del proteasoma; los compuestos utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas; los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90 como 17-AAG (17-alilamino-geldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conformia Therapeutics; temozolomida (TEMODAL); inhibidores de la proteína kinesina de huso, como SB715992 SB743921 o de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; Inhibidores de PI3K; Inhibidores de RAF; Aglutinantes EDG, compuestos antileucémicos, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores de la descarboxilasa S-adenosilmetionina, anticuerpos antiproliferativos u otros compuestos quimioterapéuticos. Adicionalmente, de forma alternativa o además se puede utilizar en combinación con otros enfoques de tratamiento del tumor, incluyendo la cirugía, la radiación ionizante, terapia fotodinámica, implantes, por ejemplo, con corticosteroides, hormonas, o pueden usarse como radiosensibilizadores. También, se incluye en el tratamiento anti-inflamatorio y/o antiproliferativo, una combinación con fármacos anti-inflamatorios. La combinación también es posible con sustancias farmacéuticas antihistamínicas, fármacos broncodilatadores, NSAID o antagonistas de los receptores de quimioquinas.

35 El término "inhibidor de la aromatasa" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, i.e., la conversión de los sustratos androstenediona y la testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial AROMASIN®. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial LENTARON. El fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial AFEMA. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ARIMIDEX. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial FEMARA o FEMAR. La Amino-Glutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial, ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos del receptor de hormona, por ejemplo, tumores de mama.

50 El término "anti-estrógeno" como se utiliza en este documento se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos en el nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial NOLVADEX. El clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial EVISTA. El fulvestrant se puede formular como se revela en US 4,659,516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial FASLODEX. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un anti-estrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos del receptor de estrógeno, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-andrógeno" como se utiliza en este documento se refiere a cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo, como se describe en US 4,636,505.

5 El término "agonista de la gonadorelina" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se revela en US 4,100,274 y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ZOLADEX. El abarelix se puede formular, por ejemplo como se describe en US 5,843,901.

10 El término "inhibidor de topoisomerasa I" tal como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a topotecan, gimitecán, irinotecán, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en WO99/17804). El irinotecan se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial CAMPTOSAR. El topotecan se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial HYCAMTIN.

15 El término "inhibidor de la topoisomerasa II" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a las antraciclinas tales como doxorubicina (incluyendo formulación liposómica, por ejemplo CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido puede ser administrado, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ETOPOPHOS. El tenipósido se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial VM 26-BRISTOL. La doxorubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ADIRBLASTIN o ADRIAMYCIN®. 20 La epirubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial FARMORUBICIN. La idarubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial NOVANTRON.

25 El término "compuesto activo de microtúbulos" se refiere a la estabilización de los microtúbulos, los compuestos desestabilizados de microtúbulos y los inhibidores de la polimerización de microtúbulos incluyendo, pero no limitado a taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel, alcaloides de la vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, colchicina y epotilonas y sus derivados, por ejemplo, epotilona B o D o derivados de las mismas. El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial VINBLASTIN R.P. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se revela en US 5,010,099. También se incluyen los derivados de epotilona que se revelan en WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 35 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren especialmente la epotilona A y/o B.

El término "compuesto alquilante" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial CYCLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Holoxan.

40 El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes de ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico tales como pemetrexed. La capecitabina puede ser administrada, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial GEMZAR. El término "compuesto de platino" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a, carboplatino, cisplatino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial CARBOPLAT. El oxaliplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ELOXATIN.

50 El término "compuestos que dirigen/disminuyen una actividad de la proteína o lípido quinasa"; o una " actividad de la proteína o lípido fosfatasa"; u "otros compuestos anti-angiogénicos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a, la proteína tirosina quinasa y/o serina y/o los inhibidores de la treonina quinasa o inhibidores de las lípidos quinasa, por ejemplo, a) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente los compuestos que inhiben el receptor de PDGF, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidinamina, por ejemplo imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; b) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del factor de receptores de crecimiento de fibroblastos (FGFR); c) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-IR), tales como compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de IGFIR, especialmente compuestos que inhiben la

actividad quinasa del receptor IGF-I, tal como aquellos compuestos revelados en WO02/092599, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular del receptor de IGF-I o de sus factores de crecimiento; d) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia tirosina quinasa del receptor Trk, o inhibidores de ephrin B4; e) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia tirosina quinasa del receptor de Axl; f) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la tirosina quinasa del receptor Ret; g) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la tirosina quinasa del receptor Kit/SCFR, i.e. tirosina quinasa del receptor c-kit - (parte de la familia de PDGFR), tal como compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia tirosina quinasa del receptor c-Kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-Kit, por ejemplo, imatinib; h) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl, sus productos de gen de fusión (por ejemplo quinasa BCR-Ab1) y mutantes, tales como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión de genes, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo, imatinib o nilotinib (AMN107); PD 180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825); i) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los miembros de la proteína quinasa C (PKC) y la familia Raf de serina/treonina quinasa, los miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y miembros de la familia Ras/MAPK, y/o miembros de la familia de las quinasas dependientes de la ciclina (CDK) y son especialmente aquellos derivados de estaurosporina revelados en US 5,093,330, por ejemplo, midostaurina; ejemplos de otros compuestos incluyen, por ejemplo UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosine, Ilmofosine; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina tales como los descritos en WO 00/09495; FTIs; BEZ235 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK); j) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de inhibidores de la proteína tirosina quinasa, tales como los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de inhibidores de proteína-tirosina quinasa, incluyen mesilato de imatinib (Gleevec) o tirfostina. Una tirfostina es preferiblemente un compuesto de bajo peso molecular (mw<1500), o una sal de este farmacéuticamente aceptable, especialmente un compuesto seleccionado de la clase bencilidenomalonitrilo o la clase de compuestos S-arilbencenomalonitrilo o quinolina bisustrato, más especialmente cualquier compuesto seleccionado del grupo que consiste de Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; Tirfostina B44 enantiómero (+); Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 y adafostina (4 - {[2,5-dihidroxifenil] metil] amino} benzoico éster adamantilo; NSC 680410, adafostina); k) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico del receptor tirosina quinasas (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y sus mutantes, tales como compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia del receptor de tirosina quinasa de EGF, por ejemplo, Receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados de EGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales genérica y específicamente revelados en WO 97/02266, por ejemplo, el compuesto del ej. 39, o en EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, de US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/30347 (por ejemplo compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo compuesto ZD 1839) y WO95/03283 (por ejemplo compuesto ZM105180); por ejemplo, trastuzumab (Herceptin), cetuximab (Erbix), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y 7H-pirroló [2,3-d] pirimidina que se revelan en WO 03/013541; y l) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente los compuestos que inhiben la actividad de la quinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que dirigen el dominio extracelular de c-Met o enlace con HGF. Otros compuestos anti-angiogénicos incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionado con la inhibición de la proteína o lípido quinasa por ejemplo, talidomida (THALOMID) y TNP-470.

Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, por ejemplo, los inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, por ejemplo, ácido ocaidaico o un derivado del mismo.

Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular son por ejemplo, ácido retinoico, o tocoferol o tocotrienol.

El término inhibidor de la ciclooxigenasa como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a, por ejemplo, inhibidores de la COX-2, ácido 2-arilaminofenilacético sustituido con 5-alquilo y derivados, tal como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenil acético, lumiracoxib.

El término "bifosfonatos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a, ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. El "ácido etridrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial DIDRONEL. El "ácido clodrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial BONEFOS. El "ácido tiludrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial SKELID. El "ácido pamidrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial AREDIA. El "ácido alendrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial FOSAMAX. "El ácido

ibandrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial BONDRANAT. El "ácido risedrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ACTONEL. El "ácido zoledrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ZOMETA.

- 5 El término "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben el objetivo de mamífero de la rapamicina (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tal como sirolimus (Rapamune), everolimus (Certican[®]), CCI-779 y ABT578.

El término "inhibidor de heparanasa" como se utiliza en este documento, se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.

- 10 El término "modificador de la respuesta biológica", como se utiliza en este documento se refiere a una linfoquina o interferones, por ejemplo, interferón.

El término "inhibidor de isoformas oncogénicas Ras", por ejemplo, H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza en este documento, se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad oncogénica de Ras por ejemplo, un "inhibidor de farnesil transferasa" por ejemplo, L-744.832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra).

- 15 El término "inhibidor de la telomerasa" tal como se utiliza en este documento, se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de la telomerasa, por ejemplo, telomestatin.

- 20 El término "inhibidor de aminopeptidasa metionina" tal como se utiliza en este documento, se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de metionina aminopeptidasa. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa son por ejemplo bengamida o un derivado de la misma.

El término "inhibidor del proteasoma" como se utiliza en este documento, se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la proteasoma. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo Bortezomid (Velcade) y MLN 341.

- 25 El término "inhibidor de la metaloproteínasa de la matriz" o (inhibidor de "MMP") como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a, inhibidores no peptidomiméticos y peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, inhibidor peptidomimético hidroxamato batimastat y su análogo marimastat biodisponible por vía oral (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

- 30 El término "compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas", como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de la tirosina quinasa como FMS, por ejemplo compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de receptores de tirosina quinasa (Flt-3R) similar a FMS; interferón, 1-b-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfan; y los inhibidores de ALK, por ejemplo, compuestos que dirigen, reducen o inhiben la quinasa del linfoma anaplásico.

- 35 Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de receptores de tirosina quinasa (Flt-3R) similar a FMS son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia quinasa del receptor Flt-3R, por ejemplo, PKC412, TKI258, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

- 40 El término "inhibidores de HSP90" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limitan a, compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de ATPasa intrínseca de HSP90; la degradación, dirección, reducción o inhibición de las proteínas cliente de HSP90 a través de la vía ubiquitina proteosoma. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de ATPasa intrínseca del HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90 por ejemplo, 17-alilamino, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; inhibidores de HDAC y radicol. Un ejemplo de inhibidor de HSP90 es AUY922.

- 45 El término "anticuerpos antiproliferativos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin), Trastuzumab-DM1, Erbitux, bevacizumab (Avastin), rituximab (Rituxan), PRO64553 (anti-CD40) y Anticuerpo 2C4 . Por anticuerpos se entiende, por ejemplo, anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre y cuando muestren la actividad biológica deseada.

- 50 Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en combinación con terapias de leucemia estándar, especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en combinación con, por

ejemplo, inhibidores de farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tales como Daunorubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, idarubicina, Carboplatino y PKC412.

5 El término "compuestos antileucémicos" incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, que es el derivado 2-alfahidroxiribosa (arabinósido) de desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de la hipoxantina, 6-mercaptapurina (6-MP) y fosfato de fludarabina.

Los antagonistas de los receptores de somatostatina como se utilizan en este documento se refiere a compuestos que dirigen, tratan o inhiben el receptor de somatostatina, tales como octreótido, y SOM230 (pasireotida).

10 Los enfoques perjudiciales de células tumorales se refieren a enfoques tales como la radiación ionizante. El término "radiación ionizante" mencionado anteriormente y en lo sucesivo significa radiación ionizante que se produce, ya sea como rayos electromagnéticos (tales como rayos X y rayos gamma) o partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no se limita a, terapia de radiación y es conocida en la técnica. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

15 El término "aglutinantes de EDG" como se utiliza en este documento, se refiere a una clase de inmunosupresores que modulan la recirculación de linfocitos, tales como FTY720.

20 El término "inhibidores de la ribonucleótido reductasa" se refiere a análogos de nucleósidos de pirimidina o purina incluyendo, pero no limitado a, fludarabina y/o arabinósido de citosina (Ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, la cladribina, 6-mercaptapurina (especialmente en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentostatina. Inhibidores de la ribonucleótido reductasa son especialmente derivados hidroxiaurea o 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona, tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy et al., Acta Oncologica, vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994).

El término "inhibidores de la descarboxilasa S-adenosilmetionina" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a los compuestos revelados en US 5,461,076.

25 También se incluye en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF revelados en WO98/35958, por ejemplo, 1-(4-cloroanilino) 4 (4-piridilmetil) ftalazina o una sal de este farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el succinato, o en WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0769 947; aquellos como se describe por Prewett et al, Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci USA, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); y Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999); en WO 00/37502 y WO 94/10202; ANGIOSTATINA, descrito por O'Reilly et al., Cell, vol. 79, pp 315-328 (1994).; ENDOSTATINA, descrito por O'Reilly et al., Cell, vol. 88, pp 277-285 (1997).; amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anti cuerpos del receptor anti-VEGF, por ejemplo, rhuMAb y RHUFAb, aptámero de VEGF por ejemplo, Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo VEGFR-2 IgG1, Angiozyme (RPI 4610) y bevacizumab (Avastin).

35 La terapia fotodinámica como se utiliza en este documento, se refiere a la terapia que utiliza ciertos productos químicos conocidos como compuestos fotosensibilizantes para tratar o prevenir cánceres. Ejemplos de terapia fotodinámica incluyen tratamiento con compuestos, tales como por ejemplo, VISUDYNE y sodio porfímero.

40 Los esteroides angiostáticos como se utilizan en este documento se refiere a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11-epihidrocortisol, cortexolona, 17-hidroxiprogesterona, corticosterona, la desoxicorticosterona, la testosterona, estrona y dexametasona.

Los implantes que contienen corticosteroides se refiere a los compuestos, tales como por ejemplo, fluocinolona, dexametasona.

45 "Otros compuestos quimioterapéuticos" incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de plantas, compuestos hormonales y antagonistas; modificadores de la respuesta biológica, preferiblemente linfocinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; ARNsh o ARNsi; o compuestos misceláneos o compuestos con otros o desconocidos mecanismos de acción.

La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications).

50 En una modalidad, las indicaciones cardiovasculares para las que pueden utilizarse los inhibidores de HDAC son: disfunción diastólica, infarto de miocardio (disfunción sistólica), la inhibición de la remodelación cardiaca en general,

en condiciones de insuficiencia cardíaca tanto aguda como crónica, cardiotoxicidad inducida por adriamicina, inducción de la cardioprotección de eventos isquémicos, y para el uso de shock hemorrágico y reanimación.

5 Los compuestos de las instrucciones presentes se pueden administrar por vía oral o parenteral, solos o en combinación con portadores farmacéuticos convencionales. Los portadores sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de carga, deslizantes, adyuvantes de compresión, aglutinantes, agentes disgregantes de comprimidos, o materiales de encapsulación. Los compuestos se pueden formular de manera convencional, por ejemplo, de una manera similar a la utilizada por los inhibidores de HDAC conocidos. Las formulaciones orales que contienen un compuesto activo revelado en este documento pueden incluir cualquier forma oral utilizada convencionalmente, incluyendo comprimidos, cápsulas, formas bucales, trociscos, pastillas y líquidos orales, suspensiones y soluciones. En polvos, el portador puede ser un sólido finamente dividido, que es una mezcla con un compuesto activo finamente dividido. En los comprimidos, un compuesto activo puede mezclarse con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones apropiadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos pueden contener hasta un 99% del compuesto activo.

15 Las cápsulas pueden contener mezclas del o los compuestos activos opcionalmente con un relleno(s) inerte(s) y/o diluyente(s) tales como los almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz, patata o tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosas en polvo (por ejemplo, celulosas cristalinas y microcristalinas), harinas, gelatinas, gomas, y similares.

20 Las formulaciones de comprimidos útiles se pueden preparar mediante métodos convencionales de compresión, granulación en húmedo o granulación seca y utilizar diluyentes, agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes, agentes modificadores de superficie (incluyendo agentes tensioactivos), agentes de suspensión o agentes estabilizantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo estearato de magnesio, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidona, ácido algínico, goma de acacia, goma xantana, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, sacarosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico. Agentes modificadores de superficie preferidos incluyen agentes modificadores de superficie no iónicos y aniónicos. Ejemplos representativos de agentes modificadores de superficie incluyen poloxámero 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de magnesio y aluminio, y trietanolamina. Las formulaciones orales en este documento pueden utilizar formulaciones estándar de liberación prolongada o retardo para alterar la absorción del compuesto(s) activo(s). La formulación oral también puede consistir en la administración de un compuesto activo en agua o en zumo de frutas, que contiene solubilizantes o emulsionantes apropiados según sea necesario.

35 Los portadores líquidos se pueden utilizar en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. Un compuesto activo descrito en este documento puede ser disuelto o suspendido en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un solvente orgánico, una mezcla de los mismos, o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos apropiados tales como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colores, reguladores de viscosidad, estabilizantes y osmorreguladores. Ejemplos de portadores líquidos para administración oral y parenteral incluyen agua (especialmente cuando contiene aditivos como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, derivados de celulosa tales como una solución de carboximetilcelulosa sódica), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete). Para la administración parenteral, el portador puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los excipientes líquidos estériles se utilizan en composiciones estériles en forma líquida para la administración parenteral. El portador líquido para composiciones presurizadas puede ser un hidrocarburo halogenado u otros propelentes farmacéuticamente aceptables.

50 Las composiciones farmacéuticas líquidas, que son soluciones o suspensiones estériles, pueden utilizarse mediante, por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal, o subcutánea. Las soluciones estériles también pueden administrarse por vía intravenosa. Las composiciones para administración oral pueden estar en forma líquida o sólida.

55 La composición farmacéutica puede estar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o supositorios. En tal forma, la composición farmacéutica puede ser sub-dividida en dosis(s) unitaria(s) que contiene(n) cantidades apropiadas del compuesto activo. Las formas de dosificación unitaria pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo, polvos envasados, viales, ampollas, jeringas pre-cargadas o bolsitas que contienen líquidos. Alternativamente, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula o el propio comprimido, o puede ser el número apropiado de cualquiera de dichas composiciones en forma envasada. Tal forma de dosificación unitaria puede contener de aproximadamente 1 mg/kg

de compuesto activo a aproximadamente 500 mg kg del compuesto activo, y puede ser dada en una dosis única o en dos o más dosis. Tales dosis se pueden administrar de cualquier manera útil para dirigir el o los compuestos activos al torrente sanguíneo del receptor, incluyendo por vía oral, a través de implantes, parenteral (incluyendo inyecciones intravenosa, intraperitoneal y subcutánea), por vía rectal, vaginal y transdérmica. Dichas administraciones se pueden llevar a cabo utilizando los compuestos de las instrucciones presentes, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y ésteres de los mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectales y vaginales).

Cuando se administra para el tratamiento o la inhibición de una condición patológica o trastorno particular, se entiende que una dosificación eficaz puede variar dependiendo del compuesto particular utilizado, el modo de administración, y/o la gravedad de la condición que se trata, así como los diversos factores físicos relacionados con el individuo que esta siendo tratado. En aplicaciones terapéuticas, un compuesto de las instrucciones presentes se puede proveer a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos mejorar parcialmente, los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. En aplicaciones preventivas, un compuesto de las instrucciones presentes se puede administrar a un paciente que puede sufrir de una enfermedad en una cantidad suficiente para prevenir o al menos retrasar los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. La dosificación que se utiliza en el tratamiento de un individuo concreto normalmente debe ser determinada subjetivamente por el médico tratante. Las variables involucradas incluyen la condición específica y su estado, así como el tamaño, edad y patrón de respuesta del paciente.

En algunos casos, por ejemplo, aquellos en los cuales el pulmón es el órgano diana, puede ser deseable administrar un compuesto directamente a las vías respiratorias del paciente, el uso de dispositivos tales como los inhaladores de dosis fija, inhaladores activados por aspiración, inhaladores de polvo seco multidosis, bombas, dispensadores de pulverización nebulizada accionado por presión, dispensadores en aerosol y nebulizadores en aerosol. Para la administración por inhalación intranasal o intrabronquial, los compuestos de las instrucciones presentes se pueden formular en una composición líquida, una composición sólida, o una composición de aerosol. La composición líquida puede incluir, a modo de ilustración, uno o más compuestos de las instrucciones presentes disueltos, parcialmente disueltos o suspendidos en uno o más solventes farmacéuticamente aceptables y se pueden administrar, por ejemplo, por medio de una bomba o un dispensador de pulverización nebulizada activado con presión. Los solventes pueden ser, por ejemplo, solución salina isotónica o agua bacteriostática. La composición sólida puede ser, a modo de ilustración, una preparación en polvo que incluye uno o más compuestos de las instrucciones presentes mezclados con lactosa u otros polvos inertes que son aceptables para uso intrabronquial, y puede ser administrada, por ejemplo, mediante un dispensador de aerosol o un dispositivo que se rompe o perfora una cápsula que encierra la composición sólida y proporciona la composición sólida para la inhalación. La composición de aerosol puede incluir, a modo de ilustración, uno o más compuestos de las instrucciones presentes, propelentes, agentes tensioactivos, y co-solventes, y se pueden administrar, por ejemplo, por medio de un dispositivo de medida. Los propelentes pueden ser un clorofluorocarbono (CFC), un hidrofluoroalcano (HFA), u otros propulsores que son fisiológica y ambientalmente aceptables.

Los compuestos descritos en este documento se pueden administrar por vía parenteral o intraperitoneal. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o ésteres de los mismos se pueden preparar en agua mezclada con un agente tensioactivo apropiado tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones por lo general contienen un conservante para inhibir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas apropiadas para inyección pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En modalidades preferidas, la forma es estéril y su viscosidad permite que fluya a través de una jeringa. La forma preferiblemente es estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y se puede preservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas apropiadas de los mismos, y aceites vegetales.

Los compuestos de las instrucciones presentes pueden ser administrados por vía transdérmica, i.e., administrados a través de la superficie del cuerpo y los revestimientos interiores de los conductos corporales, incluyendo los tejidos epiteliales y mucosas. Dicha administración se puede llevar a cabo utilizando los compuestos de las instrucciones presentes, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o ésteres de los mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectales y vaginales). Las formulaciones tópicas que entregan compuesto(s) activo(s) a través de la epidermis pueden ser útiles para el tratamiento localizado de una condición patológica o trastorno.

La administración transdérmica se puede lograr a través del uso de un parche transdérmico que contiene un compuesto activo y un portador que puede ser inerte para el compuesto activo, puede ser no tóxico para la piel, y puede permitir la entrega del compuesto activo para la absorción sistémica en el torrente sanguíneo a través de la

piel. El portador puede tomar cualquier número de formas tales como cremas, ungüentos, pastas, geles y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser emulsiones semisólidas o líquidas viscosas ya sea del tipo aceite-en-agua o bien agua-en-aceite. También pueden ser apropiadas las pastas que consisten de polvos absorbentes dispersos en petróleo o petróleo hidrófilo, que contienen el compuesto activo. Se puede utilizar una variedad de dispositivos oclusivos para liberar el compuesto activo en el torrente sanguíneo, tal como una membrana semipermeable que cubre un depósito que contiene el compuesto activo con o sin un portador, o una matriz que contiene el compuesto activo. También se contemplan otros dispositivos oclusivos conocidos en la literatura.

Los compuestos descritos en este documento pueden administrarse por vía rectal o vaginal en la forma de un supositorio convencional. Las formulaciones de supositorios se pueden hacer de materiales tradicionales, incluyendo manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fusión del supositorio, y glicerina. También se pueden utilizar, las bases de supositorios solubles en agua, tales como polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

Las formulaciones de lípidos o nanocápsulas también pueden ser utilizadas para introducir los compuestos de las instrucciones presentes en las células huésped, ya sea *in vitro* o *in vivo*. Las formulaciones lipídicas y nanocápsulas se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica.

Para aumentar la eficacia de los compuestos de las instrucciones presentes, puede ser deseable combinar un compuesto revelado en el presente documento con otros agentes eficaces en el tratamiento de la enfermedad objetivo. Para las enfermedades proliferativas, otros compuestos activos (i.e., otros ingredientes activos o agentes) eficaces en su tratamiento, y en particular en el tratamiento de cánceres y tumores, se pueden administrar con compuestos activos de las instrucciones presentes. Los otros agentes se pueden administrar al mismo tiempo o en diferentes tiempos que los compuestos revelados en este documento.

Los compuestos de las instrucciones presentes se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el siguiente esquema, a partir de materiales iniciales comercialmente disponibles, los compuestos conocidos en la bibliografía, o intermedios preparados fácilmente, empleando procedimientos y métodos de síntesis estándar conocidos por los expertos en la técnica. Los procedimientos y métodos de síntesis estándar para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales se pueden obtener a partir de la literatura científica relevante o de libros de texto en el campo estándar. Será apreciado que, cuando condiciones de proceso típicas o preferidas (i.e., temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.) se dan, otras condiciones del proceso también pueden utilizarse a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica reconocerán que la naturaleza y el orden de las etapas sintéticas presentadas se pueden variar con el propósito de optimizar la preparación de los compuestos descritos en el presente documento.

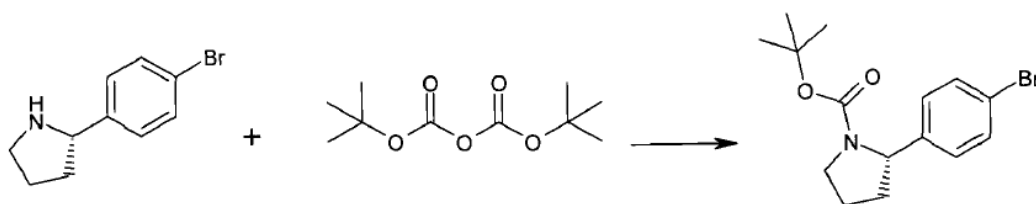
Los procedimientos descritos en este documento pueden ser controlados de acuerdo con cualquier método apropiado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede controlarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masas, o por cromatografía tales como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía de gases (GC), o cromatografía de capa fina.

La preparación de los compuestos puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección y la selección de grupos protectores apropiados se pueden determinar fácilmente por un experto en la técnica. La química de grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley & Sons, 2006, cuya descripción completa se incorpora en este documento por referencia para todos los propósitos.

Las reacciones descritas en el presente documento se pueden llevar a cabo en solventes apropiados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes apropiados por lo general son sustancialmente no reactivos con los reactivos, intermedios, y/o productos en las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, i.e., temperaturas que pueden oscilar desde la temperatura de congelación del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada se puede llevar a cabo en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, se pueden seleccionar los solventes apropiados para una etapa de reacción particular.

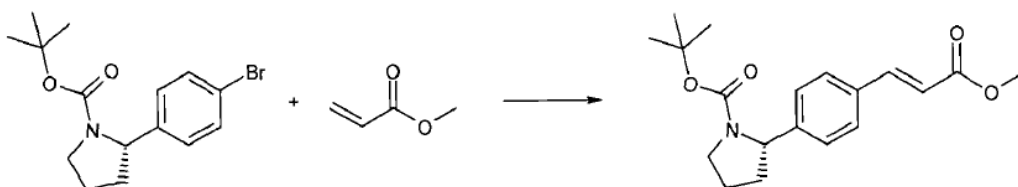
Ejemplo 1: preparación de clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrilico

Etapa a: preparación de éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidina-1-carboxílico



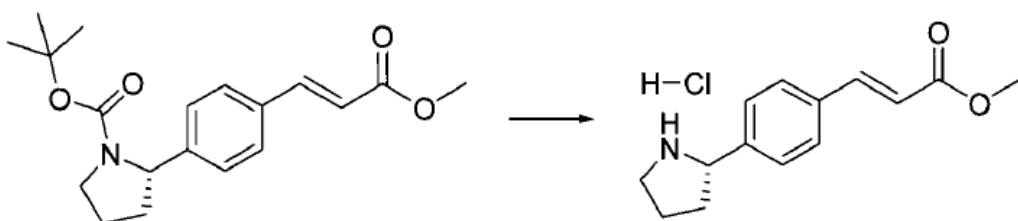
5 A una suspensión agitada de (S)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidina (66.5 g, 168 mmol como sal del ácido tartárico) y N-metil morfolina (46.2 mL, 420 mmol) en diclorometano (400 mL) y N,N-dimetilformamida (40 mL) se le adicionó di-*tert*-butildicarbonato (40.5 g, 185 mmol) en diclorometano (100 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 4 horas (h). Se adicionó acetato de etilo (1.5 L) y la solución resultante se lavó dos veces con agua (200 mL), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL), cuatro veces con ácido cítrico al 10% hasta que la capa acuosa fue ácida, dos veces con bicarbonato de sodio saturado, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La solución orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo* para producir 49.6 g (91%) del compuesto base como un sólido de color blanco crudo.

10 Etapa b: preparación de éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-[4-((E)-2-metoxicarbonil-vinil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxílico



15 A una solución desgasificada de éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidina-1-carboxílico (44.0 g, 128 mmol) en 1,4-dioxano (500 mL) en un recipiente a presión sellada se le adicionó secuencialmente N-metildiciclohexilamina (32.9 mL, 154 mmol), (t-Bu)₃HBF₄ (1.19 g, 4.10 mmol), acrilato de metilo (34.8 mL, 385 mmol) y Pd₂(dba)₃ (1.19 g, 1.29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C en un recipiente a presión sellada, durante 4.5 h, luego se enfría en un baño de hielo y se coloca en un refrigerador, durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite, la torta de filtrado se lavó con 250 mL de acetato de etilo, y los orgánicos combinados se concentraron *in vacuo* a un aceite de color amarillo. El aceite se recogió en acetato de etilo al 20% en heptano, se sonicó y filtró, y el filtrado se concentró de nuevo *in vacuo*. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución orgánica se lavó secuencialmente con ácido cítrico al 10%, solución de bicarbonato de sodio y solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de silica gel (acetato de etilo/heptano) o se recrystalizó a partir de acetato de etilo al 20% en heptano. La recuperación total es 42.1 g (99% de rendimiento).

Etapa c: preparación del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico



25 A una solución agitada de éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-[4-((E)-2-metoxicarbonil-vinil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxílico (40.2 g, 115 mmol) se le adicionaron 120 mL de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y la mezcla de reacción se agitó, durante 16 h. Se adicionó éter dietílico (500 mL) a la suspensión y el sólido resultante se filtró y lavó dos veces con éter dietílico para producir 29.0 g (94%) del compuesto base como un sólido de color blanco.

30 **Ejemplo 2: procedimiento típico para la conversión de ésteres a ácidos hidroxámicos**

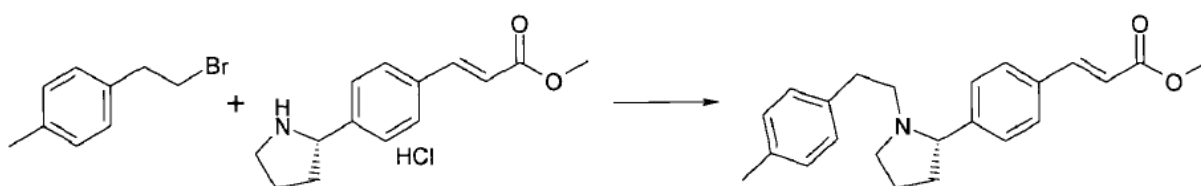
A una solución agitada de éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico (4 mmol) en metanol (5 mL) a 0°C, se le adicionó metóxido de sodio (5 equivalentes, 20 mmol de una solución al 25% en metanol) y 10 equivalentes de hidroxilamina (solución al 50% en agua). La reacción se controló mediante LCMS y, al finalizar, se

llevó a pH 7-8 con ácido clorhídrico 1 N, con lo cual se forma un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó *in vacuo* para producir el ácido hidroxámico deseado.

Ejemplo 3: procedimiento típico para la alquilación del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico mediante aminación reductora

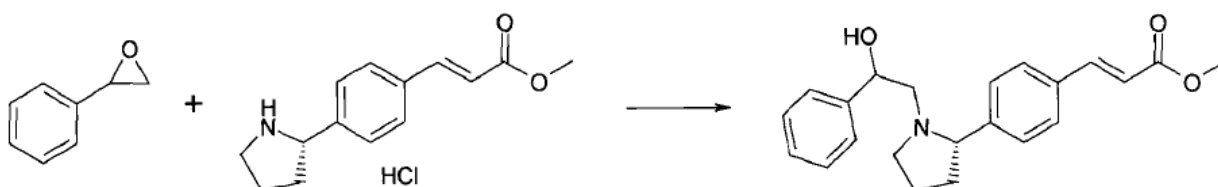
- 5 A una solución de éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico (892 mg, 3.33 mmol) en tetrahidrofurano se le adicionaron trietilamina (0.93 mL, 6.66 mmol), el aldehído correspondiente (4.99 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (1.64 g, 7.35 mmol). La mezcla resultante se agitó por aproximadamente 3-24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y
10 concentró *in vacuo* para producir un producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía para proveer el éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico alquilado.

Ejemplo 4: procedimiento típico para la alquilación del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-Pirrolidin -2-il-fenil)-acrílico con bromuros de alquilo o mesilatos de alquilo



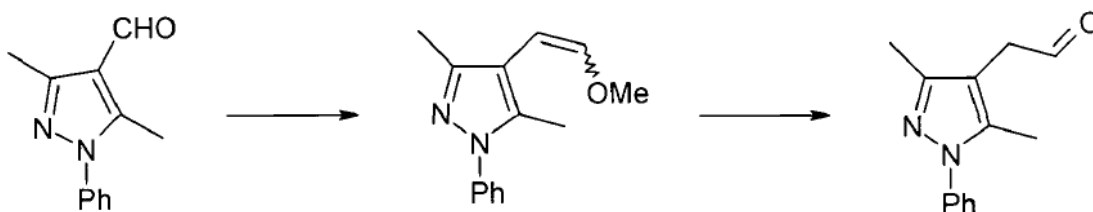
- 15 A una suspensión de clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico (0.3 g, 1.1 mmol) y carbonato de potasio (0.4 g, 2.9 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se le adicionó bromuro de 4-metilfenilo (0.2 mL, 1.3 mmol). La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo, durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y cloruro de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró *in vacuo* para producir un producto en bruto, el cual
20 se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel (acetato de etilo/heptanos) para proveer el compuesto base (0.32 g, 82% de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro.

Ejemplo 5: procedimiento típico para la alquilación de éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico con epóxidos



- 25 A una solución del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico (0.2 g, 0.75 mmol) y trietilamina (0.15 mL, 1.1 mmol) en isopropanol (5 mL) se le adicionó óxido de estireno (0.12 mL, 1.05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C, durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel (0 - 25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener el compuesto base como un aceite de color marrón (0.19 g, 0.54 mmol).

- 30 **Ejemplo 6: procedimiento típico para la homologación de aril aldehídos**



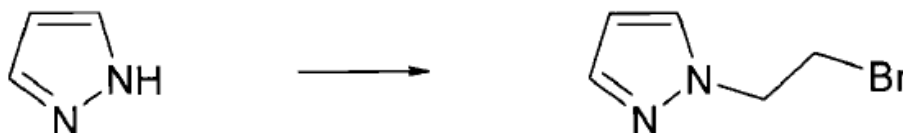
Etapa a: preparación de 4-(2-metoxi-vinil)-3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol

A una suspensión enfriada con hielo de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (26.2 g, 74.9 mmol) en 300 mL de tetrahidrofurano se le adicionó n-butillitio (31 mL, 2.5 M en hexano). La mezcla se agitó a 0°C, durante 15 minutos y se trató con 3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (7.5 g, 37.5 mmol, suspendido en 150 mL tetrahidrofurano). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, durante 2 horas y se apagó mediante la adición lenta de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. El precipitado de color blanco resultante se retiró por filtración y el filtrado se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo* hasta un aceite, el cual se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel (0-20% de acetato de etilo en heptano) para proveer el compuesto base como un aceite de color amarillo (7.09 g, 31.1 mmol, 83% de rendimiento) como una mezcla de isómeros E:Z.

10 **Etapa b: preparación de (3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-acetaldehído**

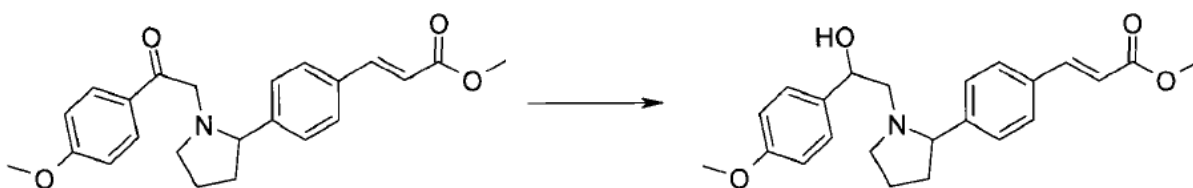
A una solución agitada de 4-(2-metoxi-vinil)-3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol (7.09 g, 31.1 mmol) en 100 mL de isopropanol-agua (1:1 v/v) se le adicionó monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1.5 g, 7.76 mmol). Después de la reacción se calentó a 60°C, durante 16 h, se le adicionaron 1.9 mL de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla de reacción se calentó a 60°C, durante 20 h. El solvente orgánico se retiró *in vacuo* y la suspensión acuosa remanente se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo varias veces con una mezcla de diclorometano-acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo* para producir un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel (0-50% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto base como un sólido de color amarillo (4.02 g, 18.8 mmol, 60% de rendimiento).

20 **Ejemplo 7: procedimiento típico para la formación de 1-(2-bromoetil)-1H-pirazoles a partir de 1-H-pirazoles.**



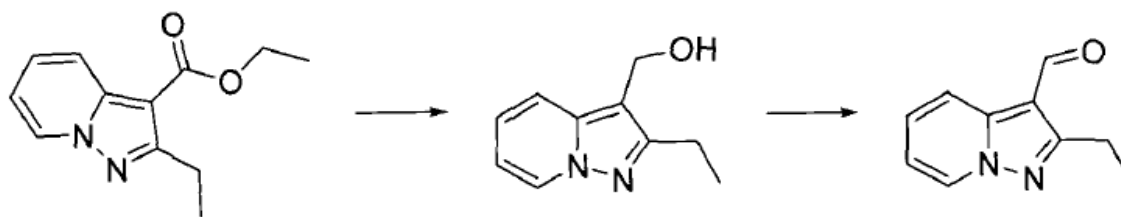
Una suspensión agitada de pirazol (2 g, 29.4 mmol), 1,2-dibromoetano (25.3 mL, 294 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (159 mg, 2.94 mmol), e hidróxido de sodio acuoso al 40% (9 mL, 88 mmol) se calentó a 30°C, durante 16 horas. El material resultante se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo* para producir un aceite, el cual se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (acetato de etilo/heptanos) para producir el bromuro de alquilo deseado.

Ejemplo 8: procedimiento típico para la reducción de cetonas a análogos hidroxí



A una solución de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (0.4 g, 1.05 mmol) (preparada a partir de 2-bromo-4'-metoxiacetofenona siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**) en metanol (20 mL) a 0°C, se le adicionó borohidruro de sodio (0.04 g, 1.06 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, durante una hora. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía de columna de sílica gel (0-20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener el producto como aceite de color marrón (0.35 g, 0.92 mmol, 88% de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros.

35 **Ejemplo 9: procedimiento típico para la formación de aril y heteroaril acetaldehídos**



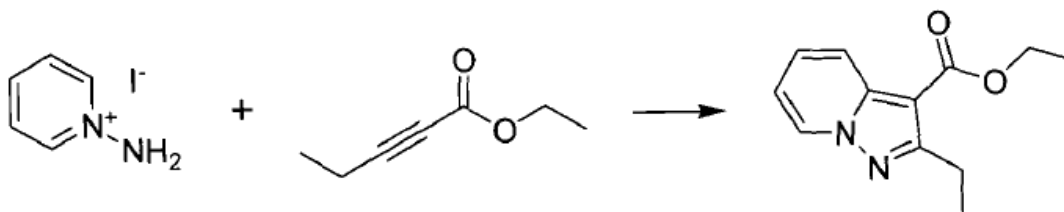
Etapa a: preparación de (2-etil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-metanol

- 5 Una solución de éster etílico del ácido 2-etilo-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (15 g, 68.7 mmol) en tetrahidrofurano (300 mL) se enfrió en un baño de hielo y se adicionó hidruro de litio aluminio (2.6 g, 68.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 16 h., se adicionó agua hasta que el burbujeo se detiene. Se adicionó sílica gel y el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía de sílica (20 -100% de acetato de etilo/heptano) para producir el compuesto base como un aceite de color marrón/amarillo (9.67 g, 80% de rendimiento).

Etapa b: preparación de 2-etil-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbaldehído

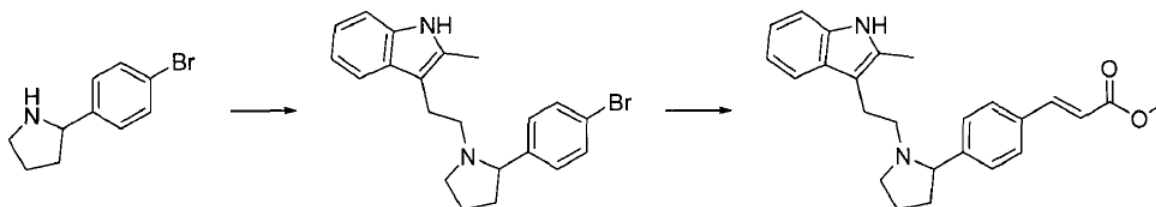
- 10 A una solución de (2-etil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-metanol (9.67 g, 54.9 mmol) en tetrahidrofurano (500 mL) se le adicionó MnO₂ (23.88 g, 274.5 mmol, 85%, seco en horno a 120°C, durante 16 h) y se agitó a la temperatura de reflujo, durante 1.5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 9.4 g (98%) del producto, el cual se utilizó sin una purificación adicional.

Ejemplo 10: preparación del éster etílico del ácido 2-etil-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico



- 15 A una solución de yoduro de amino-piridinio (22 g, 99 mmol) y carbonato de potasio anhidro (17.8 g, 128.7 mmol) en dimetilformamida (225 mL) se le adicionó etil-2-pentinoato (24.98 g, 198 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente, durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en 1.2 L de agua helada. El precipitado de color marrón claro resultante se recogió por filtración con vacío y se secó al aire, durante 16 h para producir el producto en bruto (11.9 g, 55%), el cual se utilizó sin una purificación adicional.
- 20

Ejemplo 11: preparación de (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (1)



- 25 A una solución de 2-(4-bromo-fenil)-pirrolidina (326 mg, 1.44 mmol) en diclorometano (20 mL) se le adicionaron (2-metil-1H-indol-3-il)-acetaldehído (250 mg, 1.44 mmol), trietilamina (0.603 mL, 4.33 mmol) y una solución de cloruro de titanio (IV) en diclorometano (0.720 mL, 1 M, 0.72 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con cianoborohidruro de sodio (286 mg, 4.32 mmol), se agitó durante 2 h, se basificó a pH 13 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron para proveer un producto en bruto,

el cual se purificó con cromatografía de columna de silica gel para proporcionar el 3-{2-[2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metil-1H-indol (630 mg, 99% de rendimiento). LCMS (m/z): 384.84 (M+1).

5 Una solución de 3-{2-[2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metil-1H-indol (630 mg, 1.63 mmol), acrilato de metilo (286 mg, 3.26 mmol), Pd₂(dba)₃ (14.9 mg, 0.0162 mmol), P(t-Bu)₃HBF₄ (18.9 mg, 0.0652 mmol) y Cy₂NMe (414 µL, 1.95 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó a 100°C por microondas, durante 60 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y concentró para proveer un producto en bruto, el cual se purificó con cromatografía de columna de silica gel para proporcionar el éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(2-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (400 mg, 63%). LCMS (m/z): 388.97 (M+1).

10 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2** y utilizando el éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (400 mg), se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (1,26 mg, 6.5%). LCMS (m/z): 389.9 (M+).

Ejemplo 12: preparación de (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[3-(1H-indol-3-il)-propil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (2)

15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 11**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[3-(1H-indol-3-il)-propil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico. LCMS (m/z): 389.18 (M+1).

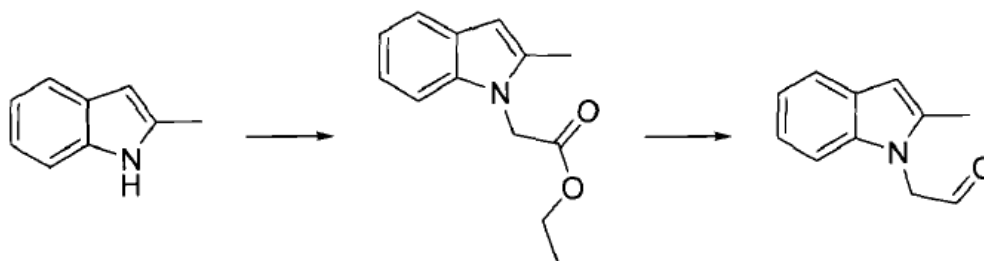
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2** y utilizando el éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[3-(1H-indol-3-il)-propil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (200 mg), se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[3-(1H-indol-3-il)-propil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (2,16 mg, 8.1%). LCMS (m/z): 390.2166 (M+1).

Ejemplo 13: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (3)

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 11**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico. LCMS (m/z): 375.15 (M+1).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2** y utilizando éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (180 mg), se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (3, 117 mg, 65%). LCMS (m/z): 376.1 (M+1).

25 **Ejemplo 14: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-{(S)-1-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (4)**



30 Una solución de 2-metil-1H-indol (1.0 g, 7.6 mmol) en acetonitrilo (25 mL) se trató con 2-bromoacetato (2.54 mL, 22.9 mmol), carbonato de cesio (2.10 g, 11.4 mmol) y yoduro de potasio (253 mg, 1.52 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y concentró, y el residuo se purificó para proporcionar el éster etílico del ácido (2-metil-indol-1-il)-acético (1.36 g, 82% de rendimiento). LCMS (m/z): 218.1 (M+1).

35 Una solución de éster etílico del ácido (2-metil-indol-1-il)-acético (400 mL, 1.97 mmol) en dimetoxietano-diclorometano (1:1, 30 mL) se enfrió a -70°C y se trató con una solución de hidruro de diisobutil aluminio en ciclohexano (3.9 mL, 1.0 M). La reacción se agitó a -70°C, durante 4 h, se apagó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (80 mL, 1 N) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron, y el residuo se purificó para proporcionar el (2-metil-indol-1-il)-acetaldehído (234 mg, 75% de rendimiento). LCMS (m/z): 206.1 (M+1).

40 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (72 mg, 50%) a partir de (2-metil-indol-1-il)-acetaldehído (100 mg). LCMS (m/z): 389.2 (M+1).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-metilindol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**4**, 76 mg, 67%) a partir del éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (113 mg). LCMS (m/z): 390.33 (M+1).

Ejemplo 15: preparación de (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-(2-indol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (5)

- 5 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 14**, se preparó el indol-1-il-acetaldehído. LCMS (m/z): 158.1 (M-1).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{4-((S)-1-(2-indol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil}-acrílico (125 mg, 50%) a partir del indol-1-il-acetaldehído (180 mg). LCMS (m/z): 375.3 (M+1).

- 10 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-(2-indol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**5**, 36 mg, 18%) a partir del éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-(2-indol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (197 mg). LCMS (m/z): 376.2026 (M+1).

Ejemplo 16: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (6)

- 15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (140 mg, 50%). LCMS (m/z): 418.8 (M+).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**6**, 101 mg, 72%) a partir del éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (140 mg). LCMS (m/z): 420.2 (M+1).

- 20 **Ejemplo 17: preparación de (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-fenil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (7)**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 11**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(2-fenil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico. LCMS (m/z): 451.15 (M+1).

- 25 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-fenil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (**7**, 74 mg, 21%) a partir del éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(2-fenil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (360 mg). LCMS (m/z): 451.86 (M+1).

Ejemplo 18: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-[4-(1-{2-[2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-indol-3-il]-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (8)

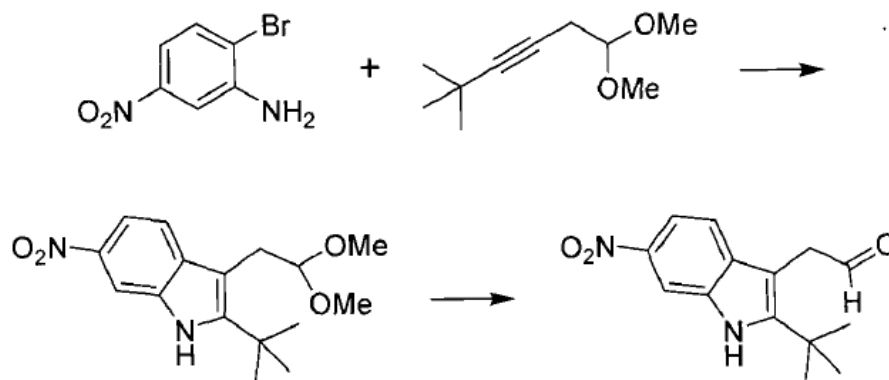
- 30 Con agitación vigorosa, se adicionó lentamente POCl_3 (1.4 mL, 15 mmol) a dimetilformamida (2 mL) a 0°C. Se adicionó 2-(5-Metil-isoxazol-3-il)-1H-indol (1.0 g, 5.04 mmol) disuelto en *N,N*-dimetilformamida (8 mL). La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente, se agitó, durante 4 h, y se apagó con agua helada seguido de una solución de hidróxido de sodio al 10%. El precipitado resultante se lavó con agua, se secó *in vacuo*, y se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel (30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener el 2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-indol-3-carbaldehído (0.6 g, 2.65 mmol) como un sólido de color blanco.

- 35 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 6**, se preparó el [2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-indol-3-il]-acetaldehído (0.4 g) a partir del aldehído anterior.

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-[4-((S)-1-[2-[2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-indol-3-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico (0.16 g, 0.35 mmol) a partir del aldehído anterior (0.3 g, 1.12 mmol, 31% de rendimiento).

- 40 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-[4-(1-{2-[2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-indol-3-il]-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (**8**, 0.12 g) como un sólido de color marrón pálido. LCMS (m/z): 457.2 (M+1).

Ejemplo 19: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butil-6-nitro-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (9)



Etapa a: preparación de 2-*tert*-butil-3-(2,2-dimetoxi-etil)-6-nitro-1H-indol

5 Se adicionaron 2-bromo-5-nitro-fenilamina (4.9 g, 22.6 mol), Pd₂(dba)₃ (207 mg, 0.226 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (431 mg, 0.904 mmol) en un matraz de fondo redondo de 500 mL seco. El matraz se evacuó y purgó con nitrógeno tres veces. Se adicionaron 1,1-dimetoxi-5,5-dimetil-hex-3-ino (4.61 g, 27.1 mmol), diciclohexilmetilamina (14.5 mL, 67.8 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (56.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C, durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de Celite, que se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado y el lavado se combinaron, se lavaron con agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró *in vacuo*. El producto en bruto se purificó por
10 cromatografía de columna de silica gel para proporcionar el compuesto base como un polvo de color naranja (1.41 g, 20%). LCMS (m/z): 307.1 (M+1).

Etapa b: preparación de (2-*tert*-butil-5-nitro-1H-indol-3-il)-acetaldehído

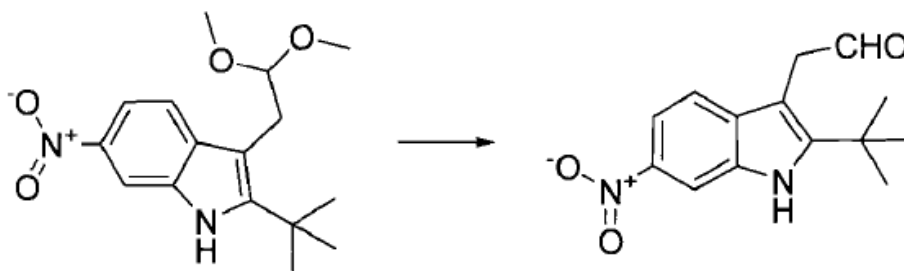
15 A una solución de 2-*tert*-butil-3-(2,2-dimetoxi-etil)-6-nitro-1H-indol (1.08 g, 3.54 mmol) en diclorometano (11.8 mL) se le adicionó gota a gota ácido trifluoroacético (5.9 mL, 50% acuoso) a 0°C. Después se agitó, durante 1 h, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se apagó con una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que se alcanzó un pH neutro. La mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano (75 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto base como un polvo de color naranja (546 mg, 59%). LCMS (m/z): 261.0 (M+1).

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butil-6-nitro-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.11 g, 0.231 mmol, 40% de rendimiento) a partir del (2-*tert*-butil-6-nitro-1H-indol-3-il)-acetaldehído (0.15 g, 0.576 mmol).

25 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butil-6-nitro-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**9**, 41 mg, 0.086 mmol, 37% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS (m/z): 477.2 (M+1).

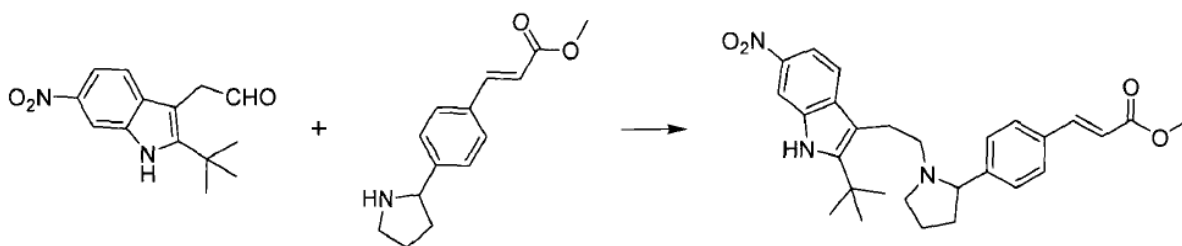
Ejemplo 20: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butil-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (10**)**

Etapa a: preparación de (2-*tert*-butil-6-nitro-1H-indol-3-il)-acetaldehído



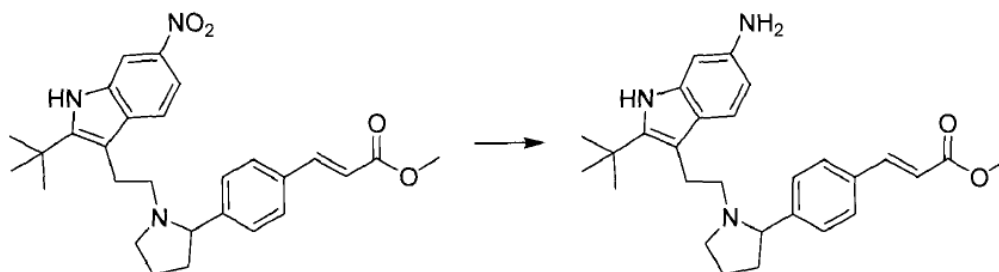
5 A una solución de 2-*tert*-butil-3-(2,2-dimetoxi-etil)-6-nitro-1H-indol (0.80 g, 2.6 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (5 mL, 50%) a 0°C y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 6 h. Se adicionó bicarbonato de sodio saturado hasta pH >7. La capa acuosa se extrajo varias veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de silica gel para proporcionar el compuesto base (0.62 g, 91%). LCMS (m/z): 261.0 (M+1).

Etapa b: preparación del éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butil-6-nitro-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico



10 A una solución de (2-*tert*-butil-6-nitro-1H-indol-3-il)-acetaldehído (0.74 g, 2.8 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se le adicionaron clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-(4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico (0.91 g, 3.4 mmol) y trietilamina (871 μ L, 6.26 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 1h y se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (0.88 g, 4.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de silica gel para proporcionar el compuesto base (0.77 g, 57%). LCMS (m/z): 476.2539 (M+1).

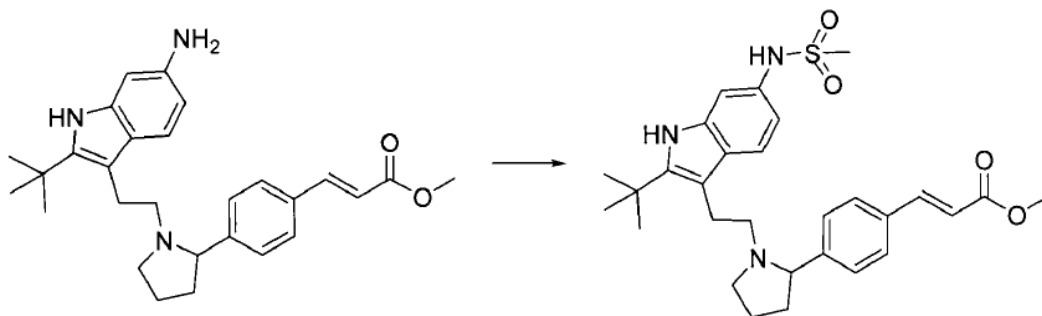
20 Etapa c: preparación del éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(6-amino-2-*tert*-butil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico



25 A una solución de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butil-6-nitro-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (0.70 g, 1.5 mmol) en etanol (14 mL) y agua (7 mL) se le adicionó hierro en polvo (0.74 g, 13 mmol) y cloruro de amonio (87 mg, 1.6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 85°C, durante 1 h. Se adicionaron polvo de hierro adicional (820 mg, 14.7 mmol), etanol (6 mL) y agua (3 mL) y la reacción se agitó a 85°C, durante 50 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró *in vacuo*, y el residuo se recogió en agua. Un precipitado sólido de color marrón se

recuperó por filtración con vacío para producir el compuesto base (0.40 g, 49% de rendimiento). LCMS (m/z): 446.0 (M+1).

Etapa d: preparación de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butil-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico



5

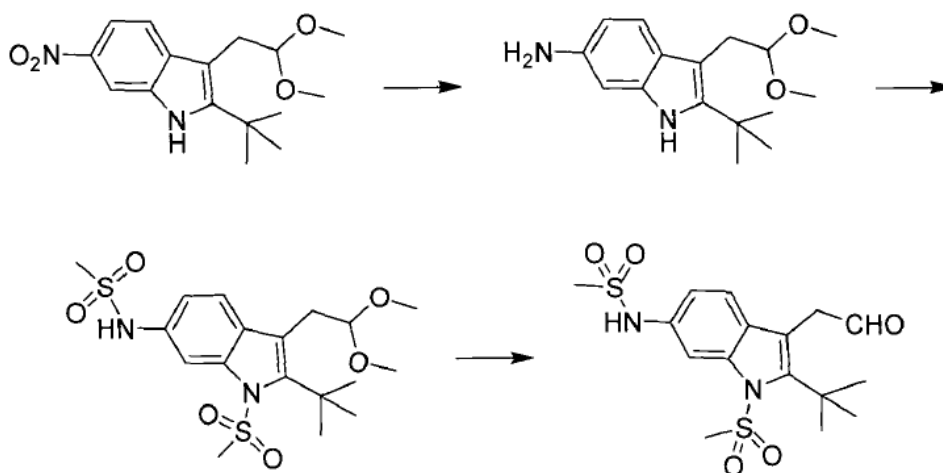
A una solución del éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(6-amino-2-*tert*-butil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (0.70 g, 1.6 mmol) en diclorometano (7 mL) se le adicionaron cloruro de metanosulfonilo (0.198 g, 1.73 mmol), trietilamina (241 μ L, 1.73 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 1 h, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con ácido clorhídrico 1 N, una solución saturada de bicarbonato de sodio, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de silica gel para proporcionar el compuesto base (0.21 g, 26% de rendimiento). LCMS (m/z): 523.9 (M+1).

10

15

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, el éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butil-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (200 mg) se convirtió en (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butil-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**10**, 83 mg, 41% de rendimiento). LCMS (m/z): 525.2535 (M+1).

Ejemplo 21: preparación de la (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butil-1-metanosulfonil-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (11**)**



20 Etapa a: preparación de 2-*tert*-butil-3-(2,2-dimetoxi-etil)-1H-indol-6-ilamina

A una solución de 2-*tert*-butil-3-(2,2-dimetoxi-etil)-6-nitro-1H-indol (611 mg, 2 mmol) en metanol se le adicionó hidróxido de paladio sobre carbón (100 mg). El matraz se evacuó y purgó con gas de hidrógeno tres veces. La reacción se agitó bajo hidrógeno, durante 16 h y se filtró a través de una almohadilla de Celite, que se enjuagó con metanol. La solución orgánica se combinó y se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó a través de cromatografía instantánea para proporcionar el producto deseado (347 mg, 63% de rendimiento).

25

Etapa b: preparación de N-[2-*tert*-butil-3-(2,2-dimetoxi-etil)-1-metanosulfonil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida

5 A una solución de 2-*tert*-butil-3-(2,2-dimetoxi-etil)-1H-indol-6-ilamina (347 mg, 1.25 mmol) y trietilamina (0.350 mL, 2.5 mmol) en diclorometano (6 mL) se le adicionó cloruro de metanosulfonilo (0.291 mL, 3.75 mmol) a 0°C. Después se agitó, durante 16 h, la mezcla se vertió en agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y concentraron *in vacuo*. El producto en bruto se purificó por medio de cromatografía de columna de sílica gel para proporcionar el compuesto base (40 mg, 7% de rendimiento). LCMS (m/z): encontrado 431 (M-1).

Etapa c: preparación de la N-[2-*tert*-butil-1-metanosulfonil-3-(2-oxo-etil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida

10 A una solución de N-[2-*tert*-butil-3-(2,2-dimetoxi-etil)-1-metanosulfonil-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida (110 mg, 0.25 mmol) en diclorometano (1 mL) se le adicionó gota a gota ácido trifluoroacético (1 mL, 50% acuoso) a 0°C. Después de 1 h, la solución se calentó a temperatura ambiente y se apagó con una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que se alcanzó un pH neutro. La mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y concentraron *in vacuo* para obtener el producto en bruto de rendimiento cuantitativo que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin otra purificación. LCMS (m/z): 385.1 (M-1).

15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butil-1-metanosulfonil-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico a partir de N-[2-*tert*-butil-1-metanosulfonil-3-(2-oxo-etil)-1H-indol-6-il]-metanosulfonamida con un rendimiento del 40%.

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butil-1-metanosulfonil-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida y se aisló a partir de HPLC preparativa (11, 2.6 mg, 4%) como un sólido de color amarillo claro. LCMS (m/z): 603 (M+1)

Ejemplo 22: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (12)

25 A una solución agitada de clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico (0.3 g, 1.12 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se le adicionó secuencialmente trietilamina (0.5 mL, 3.58 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida clorhidrato (0.24 g, 1.25 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.17 g, 1.25 mmol) y ácido 2-metilindol-3-acético (0.235 g, 1.24 mmol). La reacción se agitó, durante 16 h y se diluyó con diclorometano, y la solución se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (2% de metanol en diclorometano) para obtener éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico como un aceite incoloro (0.42 g, 1.03 mmol, 93% de rendimiento).

35 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**12**, 0.31 g, 0.768 mmol, 78% de rendimiento) como un sólido de color blanco crudo. LCMS (m/z): 404.1 (M+1).

Ejemplo 23: preparación de la (E)-3-[4-((S)-1-bencil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (13)

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-[4-((S)-1-bencil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico (0.28 g, 0.87 mmol) a partir de benzaldehído (0.3 mL, 3.2 mmol, 27% de rendimiento).

40 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-[4-((S)-1-bencil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (**13**, 0.12 g) como un sólido de color blanco crudo. LCMS (m/z): 323.3 (M+1).

Ejemplo 24: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-[(S)-1-(2-fenil-2H-pirazol-3-ilmetil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrilamida (14)

45 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{4-[(S)-1-(2-fenil-2H-pirazol-3-ilmetil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.347 g, 0.896 mmol) a partir de 2-fenil-2H-pirazol-3-carbaldehído (0.2 g, 1.16 mmol, 77% de rendimiento).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-(2-fenil-2H-pirazol-3-ilmetil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida (**14**, 0.246 g, 0.633 mmol, 72% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS (m/z): 389.0 (M+1).

Ejemplo 25: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-[4-(S)-1-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil-pirrolidin-2-il]-fenil]-acrilamida (15)

5 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-[4-((S)-1-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico (0.249 g, 0.689 mmol, 50% de rendimiento) a partir de pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbaldehído (0.2 g, 1.37 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (**15**, 0.159 g, 0.439 mmol, 66% de rendimiento) como un sólido de color blanco crudo. LCMS (m/z): 363.2 (M+1).

Ejemplo 26: preparación de la (E)-3-[4-[1-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrolidin-2 -il]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (16)

10 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{4-[(S)-1-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.079 g, 0.19 mmol, 31% de rendimiento) a partir de 3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0.125 g, 0.624 mmol).

15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-{4-[1-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrolidin-2 -il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida (**16**, 10 mg, 0.024 mmol, 15% de rendimiento) como un sólido. LCMS (m/z): 417.2 (M+1).

Ejemplo 27: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-[4-[(S)-1-(3-pirazol-1-il-propil)-pirrolidin-2-il]-fenil]-acrilamida (17)

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{4-[(S)-1-(3-pirazol-1-il-propil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.29 g, 0.85 mmol, 76% de rendimiento) a partir de 3-pirazol-1-il-propionaldehído (0.15 g, 1.2 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-[4-[(S)-1-(3-pirazol-1-il-propil)-pirrolidin-2-il]-fenil]-acrilamida (**17**, 0.11 g, 0.323 mmol, 44% de rendimiento) como un sólido de color marrón pálido. LCMS (m/z): 341.1 (M+1).

Ejemplo 28: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-fenilacetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (18)

25 En un matraz secado al horno bajo nitrógeno se suspendieron clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)acrílico (0.312 g, 1.16 mmol) y trietilamina (0.3 mL, 2.16 mmol) en diclorometano seco y la mezcla se sonicó, durante 30 segundos. Se adicionó cloruro de fenilacetilo (0.13 mL, 0.98 mmol) y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, durante 16 h. La reacción se apagó por la adición de una solución de cloruro de amonio acuoso. Se adicionó acetato de etilo, las capas se separaron, y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y concentraron *in vacuo* para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel (0-40% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el éster metílico del ácido (E)-3-[4-((S)-1-fenilacetilpirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico como un aceite incoloro (0.262 g, 0.75 mmol, 76% de rendimiento).

35 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-fenilacetilpirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (**18**, 0.177 g, 0.505 mmol, 78% de rendimiento) como un sólido de color blanco crudo. LCMS (m/z): 351.2 (M+1).

Ejemplo 29: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-fenetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (19)

40 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-[4-((S)-1-fenetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico a partir de fenetilbromuro.

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-fenetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (**19**). LCMS (m/z): 337.1919 (M+).

Ejemplo 30: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-[4-{1-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil]-acrilamida (20)

45 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-[4-((S)-1-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico (0.22 g, 0.63 mmol, 56% de rendimiento) a partir de 4-hidroxifenetilbromuro (0.23 g, 1.1 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (**20**, 0.04 g, 0.11 mmol, 19% de rendimiento) como un sólido de color blanco crudo. LCMS (m/z): 353.1 (M+1).

Ejemplo 31: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (21)

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 6**, se preparó el (4-fluoro-fenil)-acetaldehído (1.2 g, 8.69 mmol) a partir de 4-fluoro-benzaldehído (2 g, 16 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.25 g, 0.71 mmol, 63% de rendimiento) a partir del acetaldehído anterior (0.3 g, 2.17 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**21**, 0.19 g, 0.54 mmol, 83% de rendimiento) como un sólido de color blanco crudo. LCMS (m/z): 355.1 (M+1).

Ejemplo 32: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (22)

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 6**, se preparó el (4-cloro-fenil)-acetaldehído (0.49 g, 3.17 mmol) a partir de 4-cloro-benzaldehído (2 g, 14 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.18 g, 0.54 mmol, 44% de rendimiento) a partir del acetaldehído anterior (0.25 g, 1.6 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**22**, 0.12 g, 60% de rendimiento) como un sólido de color blanco crudo. LCMS (m/z): 371.1 (M+1).

Ejemplo 33: preparación de la (E)-3-(4-{1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (23)

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 6**, se preparó el (3,4-dicloro-fenil)-acetaldehído (0.62 g, 3.28 mmol) a partir de 3,4-diclorobenzaldehído (1.5 g, 8.57 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.22 g, 0.54 mmol, 87% de rendimiento) a partir del acetaldehído anterior.

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-(4-{1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**23**, 0.12 g, 60% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS (m/z): 405.1 (M+1).

Ejemplo 34: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (24)

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-nitrofenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.2 g, 0.657 mmol, 57% de rendimiento) a partir de 4-nitrofenetil bromuro (0.28 g, 1.22 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (**24**, 0.04 g) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS (m/z): 382.1 (M+1).

Ejemplo 35: preparación de la (E)-3-(4-{1-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (25)

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 6**, se preparó el (2-cloro-fenil)-acetaldehído (1.2 g, 7.7 mmol) a partir de 2-clorobenzaldehído (2 g, 14 mmol).

Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.23 g, 0.62 mmol, 55% de rendimiento) a partir del acetaldehído anterior.

5 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-(4-{1-[2-(2-clorofenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**25**, 0.05 g, 0.135 mmol, 25% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS (m/z): 371.0 (M+1).

Ejemplo 36: preparación de la (E)-3-(4-{1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (26)

10 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.21 g, 0.52 mmol) a partir de 1-(2-bromo-etil)-2,4-dicloro-benceno (0.2 g, 0.75 mmol).

Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-(4-{1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**26**, 0.09 g, 47% de rendimiento) como un sólido de color blanco crudo. LCMS (m/z): 405.1 (M+1).

15 **Ejemplo 37: preparación de la (E)-3-(4-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (27)**

Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 6**, se preparó el (2-fluoro-fenil)-acetaldehído a partir de 2-fluoro-benzaldehído.

20 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-fluorofenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.18 g, 0.51 mmol, 45% de rendimiento) a partir de (2-fluorofenil)-acetaldehído (0.2 g, 1.45 mmol).

Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-(4-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**27**, 0.12 g, 60% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS (m/z): 355.1 (M+1).

Ejemplo 38: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-[1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrilamida (28)

25 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-[1-(2-hidroxi-2-feniletil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrilamida (**28**, 0.15 g, 0.43 mmol, 83% de rendimiento) como un sólido de color blanco crudo. LCMS (m/z): 353.1 (M+1).

Ejemplo 39: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-[1-(2-hidroxi-2-p-tolil-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrilamida (29)

30 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 4 y 8**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-[(S)-1-(2-hidroxi-2-p-tolil-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrílico (0.31 g, 0.85 mmol) a partir de 2-bromo-1-p-tolil-etanona (0.35 g, 1.31 mmol).

35 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, el éster metílico del ácido (E)-3-(4-[(S)-1-(2-hidroxi-2-p-tolil-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrílico (0.33 g, 0.86 mmol) se convirtió en (E)-N-hidroxi-3-(4-[1-(2-hidroxi-2-p-tolil-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrilamida (**29**, 0.28 g, 0.76 mmol, 89% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS (m/z): 367.1 (M+1).

Ejemplo 40: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (30)

40 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.33 g, 0.86 mmol) se convirtió en (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**30**, 0.19 g, 0.5 mmol, 58% de rendimiento) como un sólido de color marrón pálido. LCMS (m/z): 383.1 (M+1).

Ejemplo 41: preparación de (E)-3-(4-{1-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxiacrilamida (31)

45 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 4 y 8**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.28 g, 0.73 mmol) a partir de 2-bromo-1-(4-clorofenil)-etanona (0.3 g, 1.12 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxoetil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.27 g, 0.70 mmol) se convirtió en (E)-3-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**31**, 0.22 g, 0.57 mmol, 81% de rendimiento) como un sólido de color marrón pálido. LCMS (m/z): 387.2 (M+1).

5 **Ejemplo 42: preparación de la (E)-3-(4-{1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (32)**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 4 y 8**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.29 g, 0.69 mmol) a partir de 2-bromo-3',4'-dicloroacetofenona (0.3 g, 1.12 mmol).

10 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.28 g, 0.66 mmol) se convirtió en (E)-3-(4-{1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**32**, 0.25 g, 0.59 mmol, 89% de rendimiento) como un sólido de color blanco crudo. LCMS (m/z): 421.1 (M+1).

Ejemplo 43: preparación de (E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(3-fenil-propil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida (33)

15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{4-[(S)-1-(3-fenilpropil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.23 g, 0.66 mmol, 61% de rendimiento) a partir de (3-bromo-propil)-benceno (0.24 mL, 1.6 mmol).

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(3-fenil-propil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida (**33**, 0.043 g, 0.12 mmol, 27% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LCMS (m/z): 353.36 (M+1).

Ejemplo 44: preparación de (E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(2-piridin-2-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida (34)

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{4-[(S)-1-(2-piridin-2-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.19 g, 0.57 mmol) a partir de 2-(2-bromo-etil)-piridina (0.3 g, 1.1 mmol).

25 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, (E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(2-piridin-2-iletíl)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida se preparó (**34**, 0.12 g, 67% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS (m/z): 338.1 (M+1).

Ejemplo 45: preparación de (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-(2-tiofen-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida (35)

30 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{4-[(S)-1-(2-tiofen-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.15 g, 0.44 mmol) a partir del ácido metanosulfónico 2-tiofen-3-il-etil éster (0.64 g, 3.1 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-(2-tiofen-3-iletíl)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida (**35**, 0.011 g, 9% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS (m/z): 343.1476 (M+1).

35 **Ejemplo 46: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(3-metil-butil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida (36)**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{4-[(S)-1-(3-metil-butilo)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.17 g, 0.56 mmol) a partir de 1-bromo-3-metilbutano (0.3 g, 1.1 mmol).

40 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(3-metil-butilo)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida (**36**, 0.16 g, 88% de rendimiento) como un sólido de color blanco crudo. LCMS (m/z): 303.1 (M+1).

Ejemplo 47: preparación de la (E)-3-{4-[1-(3,3-dicloro-alil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida (37)

45 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{4-[(S)-1-(3,3-dicloroalil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.34 g) a partir de 3-bromo-1,1,1-tricloropropane (0.17 mL, 1.3 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-[4-[1-(3,3-dicloro-alil)-pirrolidin-2-il]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (**37**, 0.29 g, 0.85 mmol, 88% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS (m/z): 341.1 (M+1).

Ejemplo 48: preparación de (E)-3-[4-(S)-1-ciclopropilmetil-pirrolidin-2-il]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (38)

5 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-[4-((S)-1-ciclopropilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico (0.18 g, 0.63 mmol) a partir de bromometilciclopropano (0.16 g, 1.2 mmol).

10 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-[4-((S)-1-ciclopropilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (**38**, 0.15 g, 0.52 mmol, 87% de rendimiento) como un sólido de color blanco crudo. LCMS (m/z): 387.0 (M+1).

Ejemplo 49: preparación de la (E)-3-[4-((S)-1-ciclobutilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (39)

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-[4-((S)-1-ciclobutilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico (0.33 g, 1.1 mmol) a partir de bromometilciclobutano (0.15 mL, 1.33 mmol).

15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-[4-((S)-1-ciclobutilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (**39**, 0.23 g, 72% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS (m/z): 301.1 (M+1).

Ejemplo 50: preparación de la (E)-3-[4-(1-ciclopentilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (40)

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-[4-((S)-1-ciclopentilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico (0.32 g, 1.0 mmol) a partir de bromometil-ciclopentano (0.3 g, 1.4 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-[4-(1-ciclopentilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (**40**, 0.24 g, 76% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LCMS (m/z): 315.1 (M+1).

25 **Ejemplo 51: preparación de la (E)-3-[4-((S)-1-(2-ciclohexil-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (41)**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplos 4 y 2**, se preparó la (E)-3-[4-((S)-1-(2-ciclohexil-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (**41**) a partir de (2-bromo-etil)-ciclohexano. LCMS (m/z): 343.2 (M+1).

30 **Ejemplo 52: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (42)**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.14 g, 0.41 mmol, 35% de rendimiento) a partir de (tetrahidropiran-4-il)-acetaldehído (0.15 g, 1.17 mmol) como un aceite de color amarillo.

35 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(tetrahidropiran-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**42**, 0.044 g, 0.128 mmol, 36% de rendimiento) como un sólido. LCMS (m/z): 345.2 (M+1).

Ejemplo 53: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (43)

40 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 2, 3, 6, 9, y 10**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**43**) a partir del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-Pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico y el éster etílico del ácido propiónico. LCMS (m/z): 377.1972 (M+1).

Ejemplo 54: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (44)

45 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 2, 3, 6, 9, y 10**, (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**44**) se preparó a partir del éster metílico del

ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico y éster etílico del ácido but-2-inoico. LCMS (m/z): 391.2126 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J= 15.8 Hz, 1 H), 7.27 (d, J= 8.0 Hz, 2 H), 7.16 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.07 (d, J= 8.0 Hz, 2 H), 6.91 (dd, J= 7.8, 6.9 Hz, 1 H), 6.61 (t, J= 7.8 Hz, 1 H), 6.30 (d, J= 15.8 Hz, 1 H), 3.44 (dt, J= 9.0, 2.8 Hz, 1H), 3.26 (t, J= 8.3 Hz, 1H), 2.74-2.51 (m, 3 H), 2.40-2.22 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.12-2.01 (m, 1 H), 1.93-1.75 (m, 2 H), 1.62-1.49 (m, 1 H); ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD) δ h 166.44, 150.68, 141.41, 140.54, 135.13, 129.17, 128.77, 128.61, 124.10, 117.94, 117.23, 112.36, 71.12, 55.56, 54.79, 35.54, 23.52, 23.01, 11.78

Ejemplo 55: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((R)-1-[2-(2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (45)

10 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 2 y 3**, (E)-N-hidroxi-3-(4-((R)-1-[2-(2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**45**) se preparó a partir del éster *tert*-butilico del ácido (R)-2-(4-bromofenil)-pirrolidina-1-carboxílico y el éster etílico del ácido but-2-inoico. LCMS (m/z): 391.2134 (M+1).

Ejemplo 56: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (46)

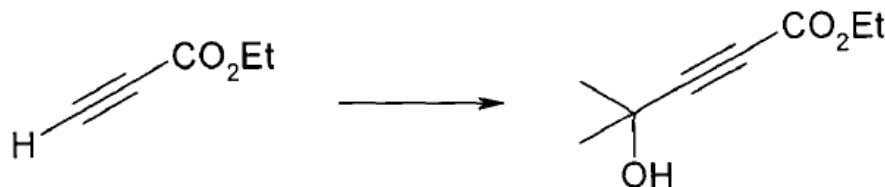
15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 2 y 3**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**46**) a partir del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-but-2-inoico. LCMS (m/z): 445.183 (M+1).

Ejemplo 57: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-etil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (47)

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 2 y 3**, se preparó la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-etil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**47**) a partir del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico y el éster etílico del ácido pent-2-inoico. LCMS (m/z): 405.2275 (M+1).

Ejemplo 58: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-{2-[12-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (48)

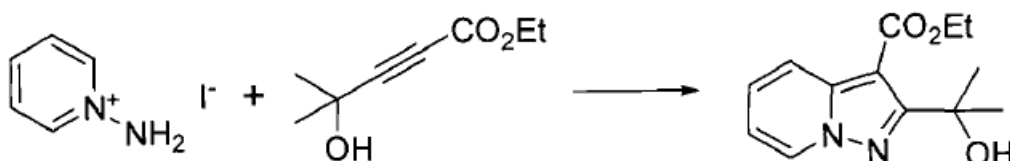
25 Etapas a: preparación del éster etílico del ácido 4-hidroxi-4-metil-pent-2-inoico



30 A una solución agitada de éster etílico del ácido propiónico (20 mL, 197 mmol) en una mezcla de 300 mL de tetrahydrofurano: éter: pentano (4:1:1 en volumen) enfriada en un baño de isopropanol/hielo seco, se le adicionó gota a gota *n*-butil-litio (79 mL, 197 mmol, 2.5 M en hexanos). Después de 15 minutos, se adicionó lentamente acetona anhidra (13.1 mL, 197 mmol). La reacción se mantuvo por debajo de -78°C, durante 8 h y se apagó con una solución de cloruro de amonio acuoso, y la mezcla resultante se agitó durante 5 min. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo repetidas veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel (0-15% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto base

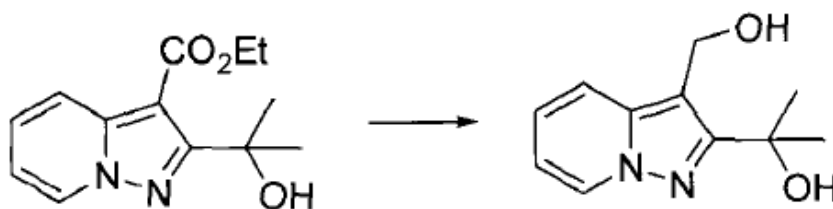
35 (10.75 g, 68.8 mmol) como un aceite de color amarillo.

Etapas b: preparación de éster etílico del ácido 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico



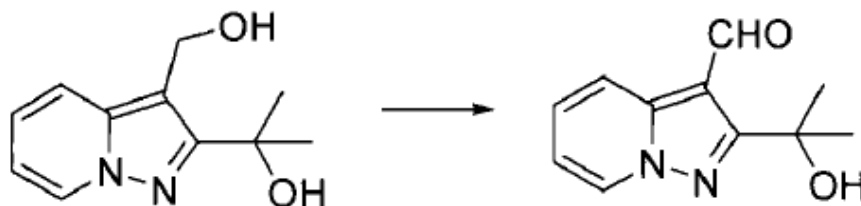
5 A una suspensión de 1-yoduro de amino-piridinio (0.343 g, 1.54 mmol) y carbonato de potasio (0.278 g, 2.01 mmol) en 2 mL de *N,N*-dimetilformamida se le adicionó gota a gota éster etílico del ácido 4-hidroxi-4-metil-pent-2-inoico (0.262 g, 1.70 mmol) en 1 mL de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 24 h bajo atmósfera de nitrógeno, se vertió sobre hielo y se filtró, y el sólido se lavó con agua para proveer el producto en bruto, como un sólido de color marrón. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y el sólido filtrado previamente se combinó con los extractos orgánicos, que se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de silica gel (0-50% de acetato de etilo en heptano) para obtener el producto como un sólido de color amarillo (0.296 g, 1.19 mmol, 77% de rendimiento).

10 Etapa c: preparación del 2-(3-hidroximetil-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propan-2-ol



15 A una solución de éster etílico del ácido 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (1.54 g, 6.20 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) a 0°C, se le adicionó hidruro de litio aluminio (0.27 g, 6.88 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó, durante 16 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se adicionaron secuencialmente 0.27 mL de agua, 0.27 mL de 15% de hidróxido de sodio acuoso y 0.81 mL de agua. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite, que se lavó con metanol. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar 1.5 g del compuesto base como un aceite de color amarillo que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa d: preparación del 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbaldehído



20 A una solución de 2-(3-hidroximetil-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propan-2-ol (1.8 g, 7.42 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se le adicionó óxido de manganeso (IV) (5.22 g, 60 mmol) y la mezcla se calentó a 65°C, durante 40 h. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite, que se lavó con exceso de diclorometano. Los filtrados se combinaron y se concentraron *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de silica gel (0-40% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto base (1.01 g, 4.95 mmol, 67% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro.

25 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 6 Etapa a**, el 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbaldehído (3.70 g, 18.1 mmol) se convirtió en 2-[3-(2-metoxi-vinil)-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-propan-2-ol (3.01 g, 13.0 mmol, 72% de rendimiento).

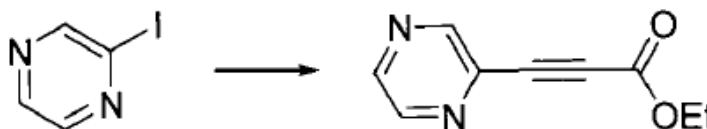
30 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 6 Etapa b**, utilizando ácido clorhídrico concentrado (0.5 mL, 6 mmol) en vez de ácido p-toluenosulfónico, 2-[3-(2-metoxi-vinil)-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il]-

propan-2-ol (1.23 g, 5.30 mmol) se convirtió en 1,1-dimetil-3,4-dihidro-1 H-2-oxa-8a,9- diaza-fluoren-3-ol (0.697 g, 3.19 mmol, 60% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro.

5 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 4 y 2**, el 1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-2-oxa-8a,9-diaza-fluoren-3-ol se convirtió en (E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-[2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (**48**). LCMS (m/z): 435.2 (M+1).

Ejemplo 59: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-pirazin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (49)

Etapa a: preparación del éster etílico del ácido pirazin-2-il-propiónico



10 A una solución seca de bromuro zinc (6.49 g, 28.8 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL), se le adicionó trietilamina (16 mL, 115.2 mmol), yodopirazina (4.95 g, 24 mmol), propionato de etilo (3.66 mL, 36 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (832 mg, 0.72 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente, durante 16 h, se diluyó con éter dietílico, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y cloruro de sodio saturado acuoso, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel (40% de acetato de etilo en heptano) para producir el compuesto base como un aceite de color naranja

15 (2.19 g, 52% de rendimiento). LCMS (m/z): 176.97 (M+).

Etapa b: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-pirazin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 58**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-pirazin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**49**). LCMS (m/z): 455.2202 (M+1).

Ejemplo 60: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-piridin-3-il-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (50)

25 Iniciando con la 3-yodopiridina, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-piridin-3-il-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**50**) siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 69**. LCMS (m/z): 454.2242 (M+1).

Ejemplo 61: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (51)

30 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilico (1.0 g, 2.7 mmol) a partir de ácido metanosulfónico 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-etil éster (1.06 g, 4.41 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó el (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**51**, 0.84 g, 85% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS (m/z): 377.1971 (M+1).

35 **Ejemplo 62: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (52)**

Se adicionó por goteo oxocloruro de fósforo (4.01 mL, 43 mmol) a *N,N*-dimetilformamida (9.96 mL, 129 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 20 min. Se adicionó una solución de 2-*tert*-butil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (5.0 g, 28.7 mmol) disuelta en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) y la mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 2 h, luego a 40°C, durante 3 h, y se enfrió en un baño de hielo, y se adicionaron 0.5 mL de agua. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 40°C y se agitó durante

40 20 h. La mezcla se vertió sobre aproximadamente 100 mL de hielo, se neutralizó con un hidróxido de sodio acuoso (5%) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel (0-30% de

acetato de etilo en heptano) para obtener el 2-*tert*-butil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carbaldehído (2.4 g, 11.9 mmol, 41% de rendimiento) como un sólido de color blanco crudo.

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 6**, el 2-*tert*-butil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carbaldehído se convirtió en (2-*tert*-butil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-acetaldehído.

- 5 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.072 g, 0.167 mmol, 18% de rendimiento) a partir de (2-*tert*-butil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-acetaldehído (0.285 g, 0.92 mmol).

10 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**52**, 0.044 g, 0.102 mmol, 61% de rendimiento) como un sólido. LCMS (m/z): 433.3 (M+1).

Ejemplo 63: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-[1-(2-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrilamida (53)

15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-[1-(2-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrílico (0.46 g, 0.95 mmol) a partir del ácido metanosulfónico 2-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-etil éster (1.05 g, 4.37 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-[1-(2-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrilamida (**53**, 0.20 g, 58% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS (m/z): 377.1982 (M+1).

20 **Ejemplo 64: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (54)**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 6** y utilizando el trifenil-(2-trimetilsilaniletoximetil) fosfonio cloruro, el 2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carbaldehído se convirtió en 2-metil-3-[2-(2-trimetilsilanil-etoxi)-vinil]-imidazo[1,2-*a*]piridina (96% de rendimiento).

25 A una solución de 2-metil-3-[2-(2-trimetilsilanil-etoxi)-vinil]-imidazo[1,2-*a*]piridina (1.8 g, 6.56 mmol) en una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1 en peso, 16 mL) en una botella de plástico de 100 mL se le adicionó HF (8 mL, 48% de solución en agua). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 96 h y se adicionó bicarbonato de sodio sólido en lotes hasta que la mezcla alcanzó un pH 6. La mezcla se lavó dos veces con éter, se basificó a pH 8 con hidróxido de sodio sólido, y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el (2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acetaldehído (922 mg) como un semi-sólido de color marrón profundo que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin otra purificación.

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, el éster metílico del ácido (E)-3-(4-[1-(2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.096 g, 0.246 mmol, 12% de rendimiento) se preparó a partir del (2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-acetaldehído.

35 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**54**, 0.037 g, 0.095 mmol, 43% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS (m/z): 391.1 (M+1).

Ejemplo 65: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (55)

40 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 6**, se preparó el (3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-acetaldehído a partir de 3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído.

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.071 g, 0.165 mmol, 35% de rendimiento) a partir del aldehído anterior (0.1 g, 0.467 mmol) como un aceite de color amarillo.

45 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**55**, 0.01 g, 0.021 mmol, 21% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LCMS (m/z): 431.2 (M+1).

Ejemplo 66: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(3-metil-5-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (56)

5 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-metil-5-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.20 g, 0.48 mmol, 22% de rendimiento) a partir de (3-metil-5-fenil-isoxazol-4-il)-acetaldehído (0.5 g, 2.5 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(3-metil-5-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**56**, 0.11 g, 0.26 mmol, 58% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS (m/z): 418.1 (M+1).

Ejemplo 67: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (57)

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.21 g, 0.05 mmol) a partir del ácido metanosulfónico 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster (0.80 g, 0.28 mmol).

15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó el compuesto base (**57**, 1.5 mg, 6.1% de rendimiento). LCMS (m/z): 418.2122 (M+1).

Ejemplo 68: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (58)

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (1.2 g, 3.0 mmol) a partir del ácido metanosulfónico 2-(1H-pirazol-4-il)-etil éster (1.2 g, 4.3 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**58**, 0.52 g, 39% de rendimiento). LCMS (m/z): 327.1823 (M+1).

Ejemplo 69: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (59)

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido ((E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.54 g, 1.6 mmol) a partir del ácido metanosulfónico 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil éster (0.52 g, 2.6 mmol).

30 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**59**, 0.57 g, 81% de rendimiento). 341.1975 (M+1).

Ejemplo 70: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (60)

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 6**, se preparó el (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-acetaldehído a partir de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído.

35 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.41 g, 1.12 mmol) a partir del acetaldehído anterior (0.35 g, 2.3 mmol, 52% de rendimiento).

40 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**60**, 0.09 g, 0.24 mmol, 22% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS (m/z): 369.0 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ10.73 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J* = 17.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 6.43 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.43-3.23 (m, 2 H), 2.45-2.23 (m, 4 H), 2.18-2.02 (m, 2 H), 1.96 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 1.86-1.73 (m, 2 H), 1.57-1.43 (m, 1 H); ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δh 162.66, 145.58, 143.62, 137.99, 135.29, 133.26, 127.49, 127.26, 118.26, 113.36, 68.48, 54.44, 52.85, 35.34, 34.62, 22.52, 22.14, 11.32, 8.84; HRMS calculado para C₂₁H₂₈N₄O₂ [M+1]⁺ 369.2291, encontrado 369.2289.

Ejemplo 71: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-*tert*-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (61)

Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 6, 3, y 2**, se preparó la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-*tert*-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**61**). LCMS (m/z): 411.2761 (M+).

Ejemplo 72: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-ciclopropilmetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (62)

5 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-ciclopropilmetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.143 g, 0.351 mmol) a partir de ácido metanosulfónico 2-(1-ciclopropilmetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil éster (400 mg, 1.47 mmol, 24% de rendimiento) como un aceite de color amarillo.

10 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-ciclopropilmetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**62**, 0.078 g, 0.191 mmol, 78% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS (m/z): 409.3 (M+1).

Ejemplo 73: preparación de (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-(2-pirazol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida (63)

Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 7**, 1-(2-bromo-etil)-1H-pirazol se preparó a partir de 1H-pirazol.

15 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{4-[(S)-1-(2-pirazol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.27 g, 0.83 mmol) a partir de 1-(2-bromo-etil)-1H-pirazol (0.3 g, 1.1 mmol).

20 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-(2-pirazol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida (**63**, 0.11 g, 44% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS (m/z): 327.1 (M+1).

Ejemplo 74: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(4-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (64)

25 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 7, 4, y 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(4-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**64**) a partir de 4-metil-1H-pirazol. LCMS (m/z): 341.1 (M+1).

Ejemplo 75: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida (65)

30 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 7, 4, y 2**, se preparó la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromopirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**65**) a partir de 4-bromo-pirazol. LCMS (m/z): 406.8 (M+1).

Ejemplo 76: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (66)

35 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 7, 4, y 2**, se preparó la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**66**) a partir de 3,5-dimetil-pirazol. LCMS (m/z): 355.0 (M+1).

Ejemplo 77: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (67)

Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 7**, se preparó la 1-(2-bromo-etil)-3,4,5-trimetil-1H-pirazol a partir de 3,4,5-trimetil-1H-pirazol.

40 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.39 g, 1.1 mmol) a partir de 1-(2-bromo-etil)-3,4,5-trimetil-1H-pirazol (0.3 g, 1.12 mmol) como un aceite de color amarillo.

45 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(3,4,5-trimetilpirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (**67**, 0.11 g, 44% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS (m/z): 369.2 (M+1).

Ejemplo 78: preparación de la (E)-3-[4-((S)-1-[2-[3-(2,2-dimetil-propil)-5-hidroxi-4-metil-pirazol-1-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (68)

5 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el ácido metanosulfónico 5-(2,2-dimetil-propil)-1-(2-((S)-2-[4-((E)-3-metoxi-buta-1,3-dienil)-fenil]-pirrolidin-1-il)-etil)-4-metil-1H-pirazol-3-il éster (0.69 g, 1.38 mmol) a partir del ácido metanosulfónico 2-[5-(2,2-dimetil-propil)-3-metanosulfoniloxi-4-metil-pirazol-1-il]-etil éster (0.62 g, 1.7 mmol).

10 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, después de la purificación preparativa de HPLC (0.1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo y agua), se obtuvo la (E)-3-[4-((S)-1-[2-[3-(2,2-dimetil-propil)-5-hidroxi-4-metil-pirazol-1-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (**68**, 0.31 g, 43% de rendimiento). LC-MS (m/z): 427.2711 (M+1).

Ejemplo 79: preparación de (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)- N-hidroxi-acrilamida (69)

15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 7, 4, y 2**, se preparó la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-3,5- dimetil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**69**) a partir de 4-bromo-3,5-dimetil-pirazol. LCMS (m/z): 434.8 (M+1).

Ejemplo 80: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (70)

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.69 g, 1.7 mmol) a partir de 4-bromo-1-(2-bromo-etil)-3-metil-1H-pirazol (0.69 g, 1.9 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**70**, 0.57 g, 91% de rendimiento). LCMS (m/z): 420.1048 (M+1).

Ejemplo 81: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (71)

25 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-metil-pirazol-1- il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.81 g, 2.4 mmol) a partir de 1-(2-bromo-etil)-3-metil-1H-pirazol (0.65 g, 3.4 mmol).

30 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(3-metil-pirazol- 1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**71**, 0.63 g, 87% de rendimiento). LCMS (m/z): 341.1987 (M+1).

Ejemplo 82: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(5-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (72)

35 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.54 g, 1.6 mmol) a partir de 1-(2-bromo-etil)-5-metil-1H-pirazol (0.52 g, 2.6 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(5-metil-pirazol- 1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**72**, 0.57 g, 81% de rendimiento). LCMS (m/z): 341.1976 (M+1).

Ejemplo 83: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2- il)-fenil)-acrilamida (73)

40 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.77 g, 2.3 mmol) a partir de 1-(2-bromo-etil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (0.50 g, 2.6 mmol).

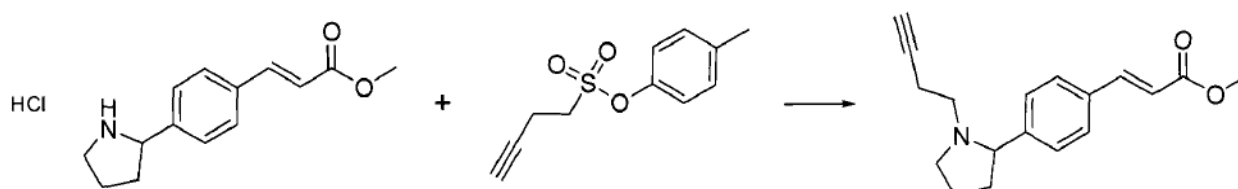
45 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**73**, 0.62 g, 89% de rendimiento). LCMS (m/z): 395.1703 (M+1).

Ejemplo 84: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-[1-(2-imidazol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil)-acrilamida (74)

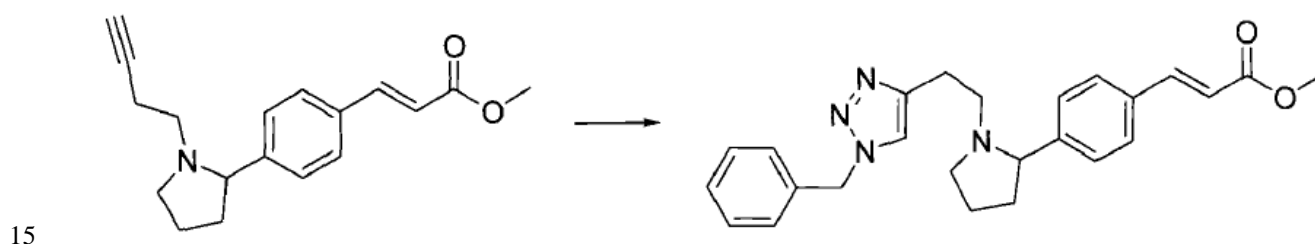
Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, donde el carbonato de potasio se reemplazó con carbonato de cesio y 0.5 equivalentes de bromuro de tetrabutil-amonio, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-[4-[(S)-1-(2-imidazol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil]-acrílico (0.16 g, 0.49 mmol) a partir de sal clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-1H-imidazol (0.30 g, 1.8 mmol).

- 5 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-[4-[1-(2-imidazol-1-iletíl)-pirrolidin-2-il]-fenil]-acrilamida (**74**, 0.011 g, 6.3% de rendimiento). LCMS (m/z): 327.1821 (M+1).

Ejemplo 85: procedimiento típico para la síntesis de análogos de triazol



- 10 Una mezcla de éster metílico del ácido (E)-3-(4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico (5.52 g, 20.6 mmol), 3-butinil p-toluenosulfonato (4.55 mL, 24.7 mmol) y carbonato de potasio (5.98 g, 43.3 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se calentó a 65°C, durante 9 h. Después se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel, y el residuo se recrystalizó a partir de heptano para proveer el éster metílico del ácido (E)-3-[4-(1-but-3-inil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico (3.68 g, 63% de rendimiento). LCMS (m/z): 284.2 (M+1).



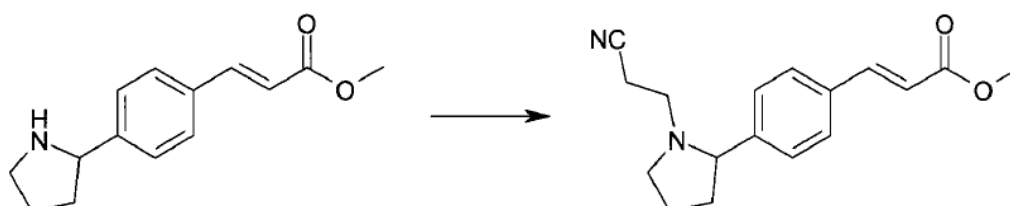
- 15 A una suspensión del éster metílico del ácido (E)-3-[4-(1-but-3-inil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico (50 mg, 0.176 mmol) y azida de bencilo (23.5 mg, 0.176 mmol) en una mezcla de agua (0.7 mL) y *tert*-butanol (0.7 mL) se le adicionó una solución de ascorbato de sodio (1 M en agua),

- 20 **Ejemplo 90: preparación de la (E)-3-[4-(S)-1-{2-[1-(4-Amino-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etil}-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (**79**)**

Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 85 y 2**, se preparó la (E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4-Aminofenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etil}-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (**79**) a partir de 4-azido-fenilamina y éster metílico del ácido (E)-3-[4-(1-but-3-inil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico. LCMS (m/z): 419.2 (M+1).

Ejemplo 91: procedimiento típico para la síntesis de análogos del tetrazol:

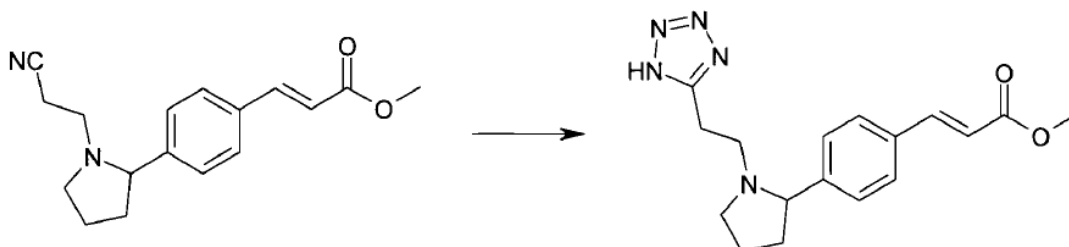
- 25 Etapa a: preparación de éster metílico del ácido (E)-3-[4-[1-(2-ciano-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil]-acrílico



Una mezcla de éster metílico del ácido (E)-3-(4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico (1.0 g, 4.3 mmol), acrilonitrilo (1.1 g, 22 mmol) y sílica gel (4 g, grado 62 malla 60-200 150 Å) se agitó a temperatura ambiente, durante 24 h. La mezcla de

reacción se purificó mediante cromatografía de columna de silica gel para proporcionar el éster metílico del ácido (E)-3-{4-[1-(2-ciano-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (1.2 g, 98%) como un aceite incoloro. LCMS (m/z): 285.1 (M+1).

Etapas b: preparación del éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico

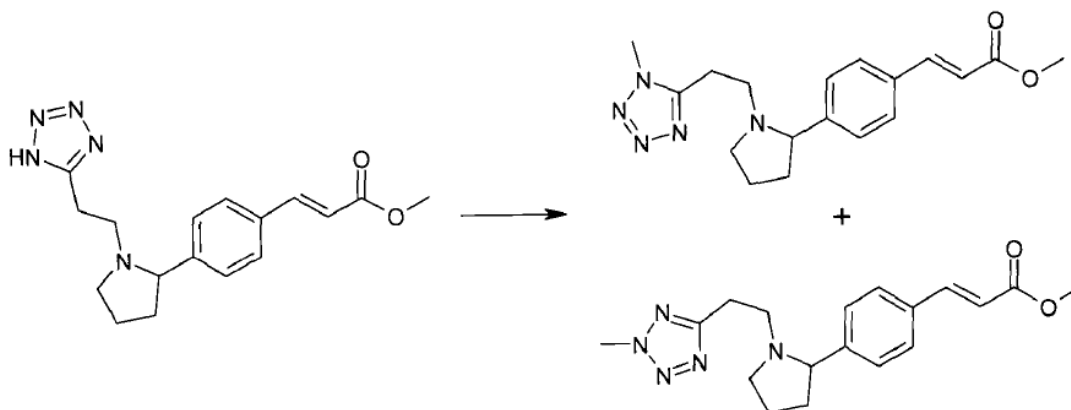


- 5 A una solución de éster metílico del ácido (E)-3-{4-[1-(2-ciano-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (1.0 g, 3.5 mmol) en xileno (35 mL) se le adicionó azidotrimetilestano (1.09 g, 5.30 mmol) y la solución de reacción se agitó a 130°C, durante 16 h. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en una solución de hidróxido de sodio acuoso, se lavó con acetato de etilo, y se neutralizó con clorhidrato 1 N. Un aceite de color amarillo se separó de la capa acuosa que se extrajo varias veces con cloruro de metileno:etanol (4:1). Las capas orgánicas se combinaron con el aceite de color amarillo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar 1.6 g de un aceite de color amarillo, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin otra purificación. LCMS (m/z): 328.0 (M+1).

Ejemplo 92: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (80)

- 15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, el éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (100 mg) se convirtió en (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (**80**, 76 mg, 76% de rendimiento). LCMS (m/z): 329.1721 (M+1)

Ejemplo 93: procedimiento típico para la alquilación de tetrazoles



- 20 A una solución de éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (1.0 g, 2.1 mmol) en dimetilformamida (5 mL) se le adicionó yodometano (1.91 mL, 30.6 mmol) e hidróxido de sodio (1.64 g, 30.7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 2 h, se adicionó agua helada, y la mezcla resultante se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de silica gel para proporcionar el éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (0.15 g, 21%, LCMS (m/z): 342.1 (M+1)) y el éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (0.20 g, 27%, LCMS (m/z): 342.1 (M+1)).

- 30 **Ejemplo 94: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (81)**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, el éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (130 mg) se convirtió en (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (**81**, 77 mg, 59% de rendimiento). LCMS (m/z): 343.1881 (M+1).

5 **Ejemplo 95: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (82)**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, el éster metílico del ácido (E)-3-(4-{1-[2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (140 mg) se convirtió en (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (**82**, 61 mg, 43% de rendimiento). LCMS (m/z): 343.1886 (M+1).

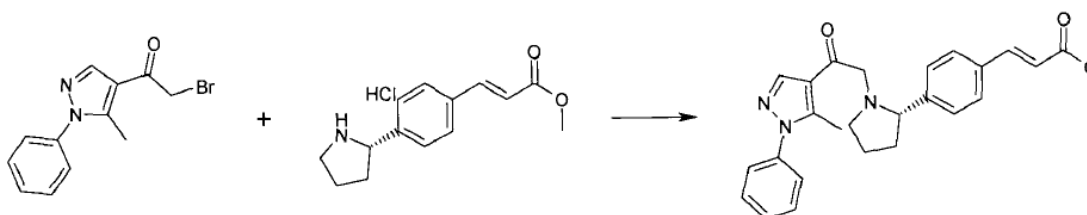
10 **Ejemplo 96: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-[4-(1-[2-[3-fenil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (83)**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 6**, se preparó el [3-fenil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-acetaldehído (0.57 g) a partir de 3-fenil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído.

15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-[4-(1-[2-[3-fenil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico (0.49 g, 0.9 mmol, 69% de rendimiento) a partir de [3-fenil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-acetaldehído (0.35 g, 1.31 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-[4-(1-[2-[3-fenil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (**83**, 0.14 g, 0.25 mmol) como un sólido de color marrón. LCMS (m/z): 547.1 (M+1).

20 **Ejemplo 97: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-[(Z)-hidroxiimino]-2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (84)**



25 A una solución agitada de éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico (45 mg, 0.17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se le adicionó trietilamina (0.074 mL, 0.537 mmol) y 2-bromo-1-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-etanon (50 mg, 0.179 mmol). Se le adicionó agua y el material resultante se extrajo repetidas veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y concentraron *in vacuo*, y el residuo se purificó a través de cromatografía de alúmina básica (0-20% metanol en diclorometano) para producir el compuesto base (65% de rendimiento) como un aceite de color amarillo.

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-[(Z)-hidroxiimino]-2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**84**). LCMS (m/z): 446.1 (M+1).

30 **Ejemplo 98: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-piperidin-2-il)-fenil]-acrilamida (85)**

35 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-piperidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.086 g, 0.221 mmol) a partir de pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-acetaldehído y éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-piperidin-2-il-fenil)acrilático con un rendimiento del 47%.

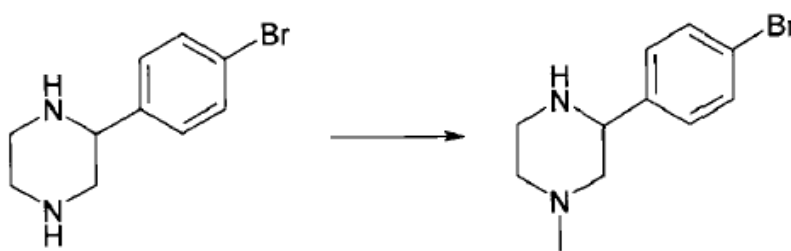
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-[4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-piperidin-2-il]-fenil]-acrilamida (**85**, 0.04 g, 0.102 mmol, 68% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS (m/z): 391.2 (M+1).

40 **Ejemplo 99: preparación de (E)-N-hidroxi-3-[4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-azepan-2-il]-fenil]-acrilamida (86)**

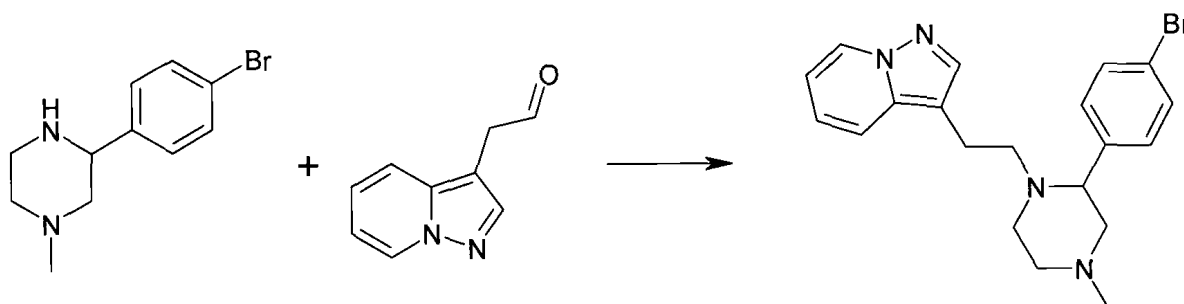
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-azepan-2-il]-fenil}-acrílico (0.042 g, 0.104 mmol) a partir de pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-acetaldehído y éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-azepan-2-il-fenil)-acrílico como un aceite de color amarillo con un rendimiento del 22%.

- 5 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-azepan-2-il]-fenil}-acrilamida (**86**, 0.021 g, 0.052 mmol, 50% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS (m/z): 405.2 (M+1).

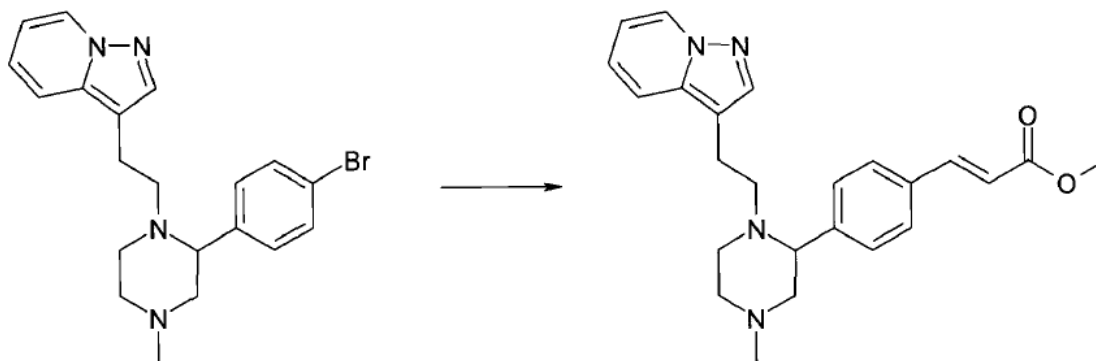
Ejemplo 100: procedimiento típico para la síntesis de los análogos de fenil-piperazina



- 10 A una solución fría (0°C) de 2-(4-bromofenil)piperazina (4.07 g, 16.0 mmol) y trietilamina (17 mL, 122 mmol) en acetona (50 mL) se le adicionó una solución de yoduro de metilo (1.4 mL, 22 mmol) en acetona (20 mL) durante 50 min y la mezcla de reacción se agitó a 0°C, durante 15 minutos, se calentó a temperatura ambiente, y se agitó, durante 16 h. La mezcla de reacción se trató lentamente con cloruro de amonio saturado (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía instantánea de columna de sílica gel (heptano/acetato de etilo) proporcionó la 3-(4-bromo-fenil)-1-metil-piperazina (1.89 g, 46% de rendimiento). LCMS (m/z): 257.00 (M+1).
- 15



- 20 A una solución de 3-(4-bromo-fenil)-1-metil-piperazina (1.0 g, 3.92 mmol), pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-acetaldehído (753 mg, 4.70 mmol) y ácido acético (1.2 mg) en tetrahidrofurano (15 mL), se le adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (1.92 g, 8.62 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía instantánea de columna de sílica gel (heptano/acetato de etilo) proporcionó la 3-{2-[2-(4-bromo-fenil)-4-metil-piperazin-1-il]-etil}-pirazolo[1,5-a]piridina (786 mg, 50% de rendimiento). LCMS (m/z): 401.00 (M+1).
- 25



5 Una mezcla de 3-[2-[2-(4-bromo-fenil)-4-metil-piperazin-1-il]-etil]-pirazolo[1,5-a]piridina (1.0 g, 2.49 mmol), acrilato de metilo (0.458 mL, 4.98 mmol), N-metildiciclohexilamina (584 mg, 2.99 mmol), tri-(*tert*-butil)fosfina-tetrafluoroborato (28.9 mg, 0.0997 mmol) y Pd₂(dba)₃ (22.8 mg, 0.02 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se purgó con nitrógeno y se calentó a 100°C, durante 1 h y a 135°C, durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía instantánea de columna de silica gel (heptano/acetato de etilo) proporcionó el éster metílico del ácido (E)-3-[4-[4-metil-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-piperazin-2-il]-fenil]-acrílico (0.978 g, 97% de rendimiento). LCMS (m/z): 405.30 (M+1).

10 **Ejemplo 101: preparación de *tert*-butil éster del ácido 3-[4-((E)-2-hidroxicarbamoil-vinil)-fenil]-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazina-1-carboxílico (87)**

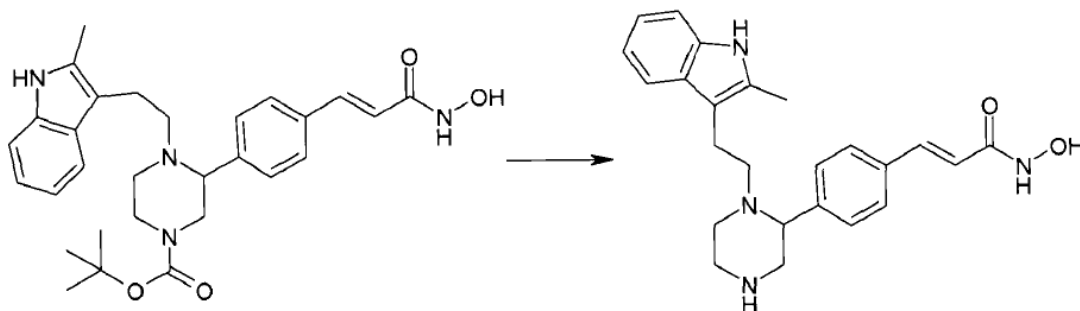
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 100**, se preparó el éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-((E)-2-metoxycarbonil-vinil)-fenil]-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazina-1-carboxílico. LCMS (m/z): 504.32 (M+1).

15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó el éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-((E)-2-hidroxicarbamoil-vinil)-fenil]-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazina-1-carboxílico (**87**, 65 mg, 57%) a partir del éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-((E)-2-metoxycarbonil-vinil)-fenil]-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazina-1-carboxílico (113 mg). LCMS (m/z): 505.3 (M+1).

20 **Ejemplo 102: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-[4-metil-1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2-il]-fenil)-acrilamida (88)**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-[4-metil-1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2-il]-fenil)-acrilamida (**88**, 51 mg, 65%) a partir del éster metílico del ácido (E)-3-[4-[4-metil-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-piperazin-2-il]-fenil]-acrílico (78 mg). LCMS (m/z): 419.3 (M+1).

25 **Ejemplo 103: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-[1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2-il]-fenil)-acrilamida (89)**



30 Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-((E)-2-hidroxicarbamoil-vinil)-fenil]-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazina-1-carboxílico (55.8 mg, 0.111 mmol) en dioxano (5 mL) se trató con una solución de ácido clorhídrico en dioxano (0.03 mL, 4 M) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Un precipitado de color marrón se recolectó y disolvió en agua. La solución acuosa se lavó con éter dietílico y se concentró para proporcionar la (E)-N-

hidroxi- 3-(4-(1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2-il)-fenil)-acrilamida (**89**, 49 mg, 99% de rendimiento). LCMS (m/z): 405.1 (M+1).

Ejemplo 104: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-{4-[4-metil-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-piperazin-2-il]-fenil}-acrilamida (90)

5 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 100**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{4-[4-metil-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-piperazin-2-il]-fenil}-acrilato. LCMS (m/z): 405.23 (M+1).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-{4-[4-metil-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-piperazin-2-il]-fenil}-acrilamida (**90**, 32 mg, 65%) a partir del éster metílico del ácido (E)-3-{4-[4-metil-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-piperazin-2-il]-fenil}-acrilato (50 mg). LCMS (m/z): 406.22 (M+1).

10 **Ejemplo 105: preparación de la (E)-3-{3-fluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida (91)**

15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{3-fluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilato (0.07 g, 0.178 mmol, 18% de rendimiento) a partir del pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-acetaldehído y el éster metílico del ácido (E)-3-((S)-3-fluoro-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrilato, como un aceite de color amarillo.

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-{3-fluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida (**91**, 0.029 g, 0.074 mmol, 66% de rendimiento) como un sólido. LCMS (m/z): 394.9 (M+1).

20 **Ejemplo 106: preparación de la (E)-3-{3-cloro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida (92)**

25 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{3-cloro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilato (0.045 g, 0.083 mmol) a partir del pirazolo [1,5-a]piridin-3-il-acetaldehído y éster metílico del ácido (E)-3-((S)-3-cloro-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrilato, como un aceite de color amarillo con un rendimiento del 18%. Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-{3-cloro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida (**92**, 0.033 g, 0.08 mmol, 73% de rendimiento) como un sólido de color blanco crudo. LCMS (m/z): 411.1 (M+1).

Ejemplo 107: preparación de la (E)-3-{2-fluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida (93)

30 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{2-fluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilato (0.123 g, 0.313 mmol, 26% de rendimiento) a partir del pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-acetaldehído y el éster metílico del ácido (E)-3-((S)-2-fluoro-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrilato, como un aceite de color amarillo.

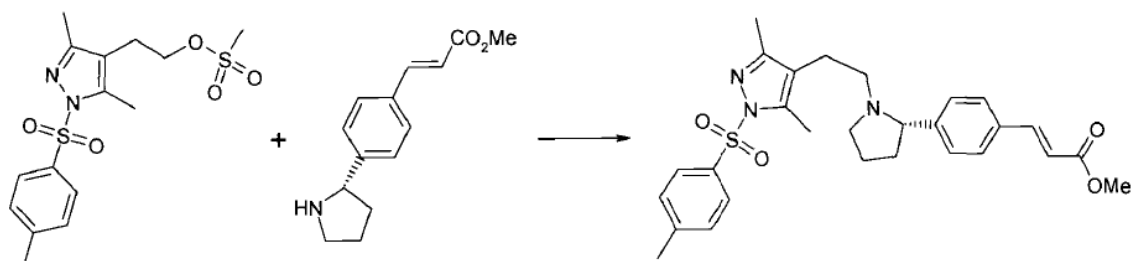
35 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-{2-fluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida (**93**, 0.073 g, 0.198 mmol, 63% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS (m/z): 395.0 (M+1).

Ejemplo 108: preparación de la (E)-3-{3,5-difluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida (94)

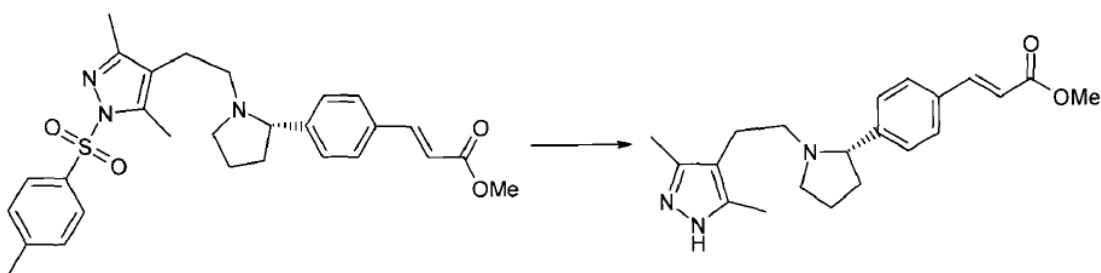
40 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 3**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{3,5-difluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilato (0.082 g, 0.199 mmol) a partir del pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-acetaldehído y el éster metílico del ácido (E)-3-((S)-3,5-difluoro-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrilato como un sólido incoloro con un rendimiento del 24%.

45 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-{3,5-difluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida (**94**, 0.055 g, 0.133 mmol, 57% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS (m/z): 413.0 (M+1).

Ejemplo 109: preparación de la (E)-3-(4-[(S)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il]-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (95)



5 A una mezcla de ácido metanosulfónico 2-[3,5-dimetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirazol-4-il]-etil éster (600 mg, 1.61 mmol) y éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidino-2-il-fenil)-acrílico (317 mg, 1.37 mmol) en 10 mL de acetonitrilo-*N,N*-dimetilacetamida (3:1 v/v) se le adicionó carbonato de potasio (334 mg, 2.42 mmol). La mezcla se sometió a irradiación de microondas, durante 15 minutos y la mezcla en bruto se filtró a través de un tapón de Celite, el cual se lavó con diclorometano. Los filtrados combinados se concentraron parcialmente y se sometieron a partición entre acetato de etilo y solución de cloruro de amonio acuoso. La capa orgánica se lavó tres veces con la misma solución de sal, que se extrajo una vez más. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo* para proporcionar un aceite de color amarillo, el cual se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel (0-50% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el éster metílico del ácido ((E)-3-[4-((S)-1-[2-(3,5-dimetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirazol-4-il]-etil)-pirrolidino-2-il)-fenil]-acrílico (423 mg, 0.833 mmol, 52% de rendimiento) como un sólido incoloro.



15 A una solución de éster metílico del ácido (E)-3-[4-((S)-1-[2-(3,5-dimetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirazol-4-il]-etil)-pirrolidino-2-il)-fenil]-acrílico (200 mg, 0.394 mmol) en metanol (10 mL) se le adicionó metóxido de sodio en metanol (25 % en peso, 1.0 mL). La mezcla se sometió a irradiación de microondas, durante 10 minutos, se neutralizó con HCl 1 N, y se concentró *in vacuo*. La capa acuosa remanente se extrajo con acetato de etilo y diclorometano, y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el éster metílico del ácido (E)-3-[4-((S)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidino-2-il)-fenil]-acrílico como aceite en bruto de color amarillo (126 mg) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-[4-((S)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidino-2-il)-fenil]-*N*-hidroxi-acrilamida (**95**), 26 mg, 0.073 mmol, 30% de rendimiento) como un sólido de color blanco crudo. LCMS (*m/z*): 355.3 (*M*+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ11.82 (br. s., 1 H), 10.73 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 7.44 (m, 3 H), 7.29 (d, *J*=7.5 Hz, 2 H), 6.42 (d, *J*=16.1 Hz, 1 H), 3.36 (m, 4 H), 2.41 (m, 2 H), 2.30 (m, 2 H), 2.09 (m, 2 H), 1.94 (s, 6 H), 1.81 (m, 2 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ162.72, 145.58, 138.10, 133.26, 127.49, 127.31, 118.23, 112.32, 68.52, 54.39, 52.87, 34.63, 22.12. HRMS calculado para C₂₀H₂₆N₄O₂ [*M*+1]⁺ 355.2134, encontrado 355.2128.

Ejemplo 110: preparación de la (E)-3-[4-((S)-1-[2-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidino-2-il)-fenil]-*N*-hidroxi-acrilamida (96**)**

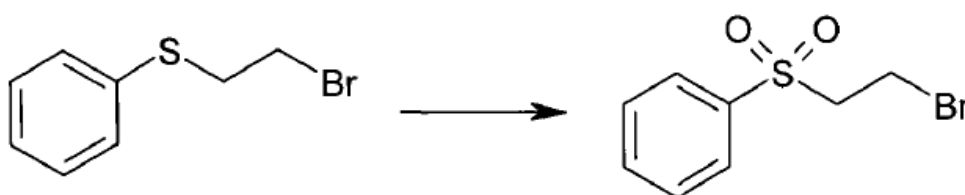
30 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-[4-((S)-1-[2-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidino-2-il)-fenil]-acrílico (37 mg, 0.102 mmol, 61% de rendimiento) a partir del ácido metanosulfónico 2-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil éster (53 mg, 0.194 mmol, 90% de pureza), como un aceite de color amarillo.

35 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-[4-((S)-1-[2-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidino-2-il)-fenil]-*N*-hidroxi-acrilamida (**96**), 42 mg, 0.110 mmol, 65% de rendimiento), como un sólido de color amarillo claro. LCMS (*m/z*): 383.3 (*M*+1).

Ejemplo 111: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (97)

5 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (78 mg, 0.190 mmol) a partir del ácido metanosulfónico 2-(1-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil éster (206 mg, 0.751 mmol, 25% de rendimiento), como un aceite de color amarillo.

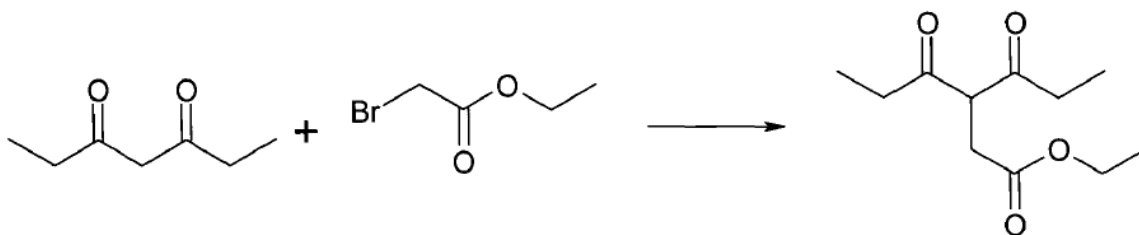
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**97**, 73 mg, 0.178 mmol, 74% de rendimiento), como un sólido de color blanco. LCMS (m/z): 411.4 (M+1).

Ejemplo 112: preparación de (E)-3-{4-[(S)-1-(2-bencenosulfonil-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida (98)

15 Una mezcla de (2-bromo-etilsulfanil)-benceno (273 mg, 1.26 mmol) y ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (650 mg, 3.77 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se agitó a temperatura ambiente, durante 16 h. Se adicionó una solución saturada de sulfito de sodio y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron *in vacuo* para proveer el (2-bromo-etanosulfonil)-benceno (0.24 g, 76%).

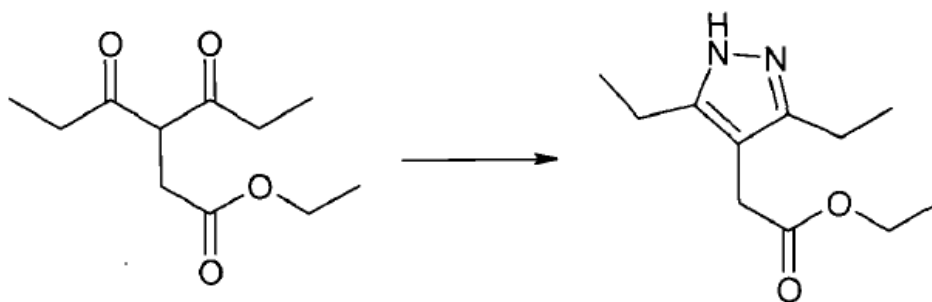
20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-{4-[(S)-1-(2-bencenosulfoniletil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.31 g, 0.78 mmol, 90% de rendimiento) a partir del (2-bromoetanosulfonil)-benceno (0.20 g, 0.87 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-{4-[(S)-1-(2-bencenosulfoniletil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida (**98**, 0.17 g, 0.42 mmol, 56% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LCMS (m/z): 401.1530 (M+1).

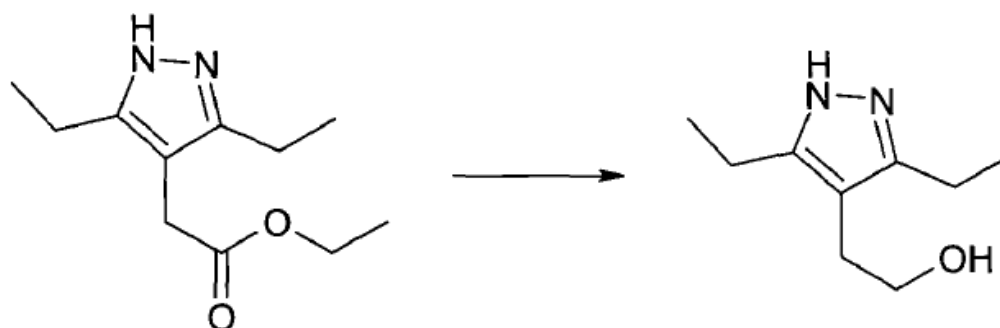
Ejemplo 113: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (99)

30 A una suspensión de hidruro de sodio (5.2 g, 130 mmol, 60% en aceite mineral) en tetrahidrofurano (100 mL) a 0°C se le adicionó gota a gota una solución de heptano-3,5-diona (16.6 g, 130 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL). Después de 15 minutos, se le adicionó éster etílico del ácido bromo-acético (14.4 mL, 130 mmol) y la mezcla de reacción se agitó, durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna de sílica gel (0-30% de acetato de etilo en heptano) para obtener éster etílico del ácido 4-oxo-3-propionil-hexanoico (19 g, 68%), como un aceite de color amarillo.

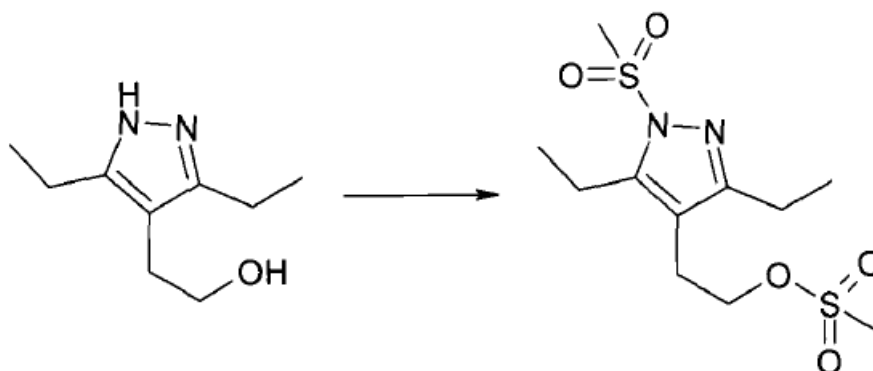
35



5 Una mezcla de éster etílico del ácido 4-oxo-3-propionil-hexanoico (15 g, 70 mmol) e hidrato de hidrazina (3.5 mL, 71 mmol) en etanol absoluto (150 mL) se sometió a reflujo, durante 16 h. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna de silica gel (metanol en cloruro de metileno) para proveer el éster etílico del ácido (3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-acético como un aceite de color amarillo (11 g, 51 mmol).



10 Se adicionó lentamente hidruro de litio aluminio (190 mg, 4.8 mmol) al tetrahidrofurano (10 mL) por debajo de 0°C. Se adicionó lentamente éster etílico del ácido (3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)-acético (1.0 g, 4.8 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó, durante 16 h. Después de que la reacción se enfrió a 0°C, se adicionó lentamente agua (0.3 mL) y la reacción se agitó durante 30 minutos, se filtró a través de un columna pequeña de silica gel, que se enjuagó con acetato de etilo seguido de 20% de metanol/cloruro de metileno. La solución se concentró *in vacuo* para proveer el 2-(3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-etanol (0.8 g, 100% de rendimiento).



15 A una solución de 2-(3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-etanol (0.8 g, 4.8 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se le adicionó cloruro de metanosulfonilo (0.92 mL, 12 mmol) y trietilamina (2.0 mL, 14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 16 h y se cargó directamente sobre una columna de silica gel y se eluyó (cloruro de metileno/heptano seguido de acetato de etilo/cloruro de metileno) para proveer el ácido metanosulfónico 2-(3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-etil éster (940 mg, 41% de rendimiento).

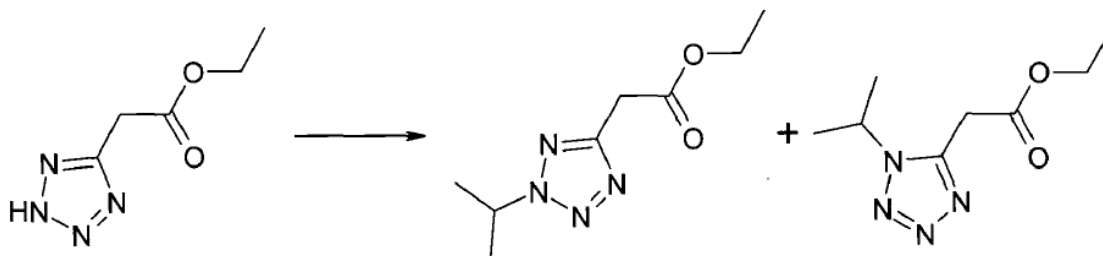
Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó la ((E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dietil-1-metanosulfonil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (0.18 g, 0.31 mmol) a partir del ácido metanosulfónico 2-(3,5-dietil-1-metanosulfonil-1H-pirazol-4-il)-etil éster (940 mg, 1.94 mmol) con un rendimiento del 16%.

- 5 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se obtuvo la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**99**, 55 mg, 0.14 mmol, 46% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LCMS (m/z): 383.2 (M+1).

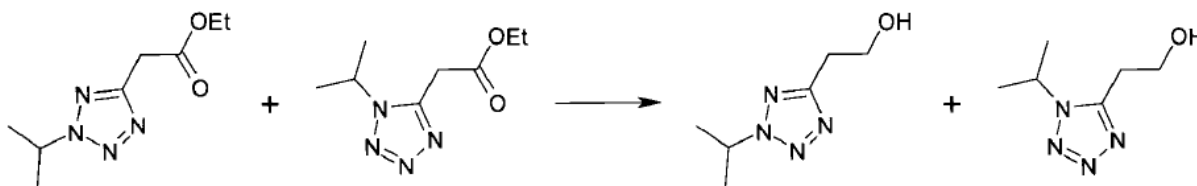
Ejemplo 114: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-*tert*-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (100**)**

- 10 Seguendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 113 y 2**, se preparó la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-*tert*-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**100**). LCMS (m/z): 397.3 (M+1).

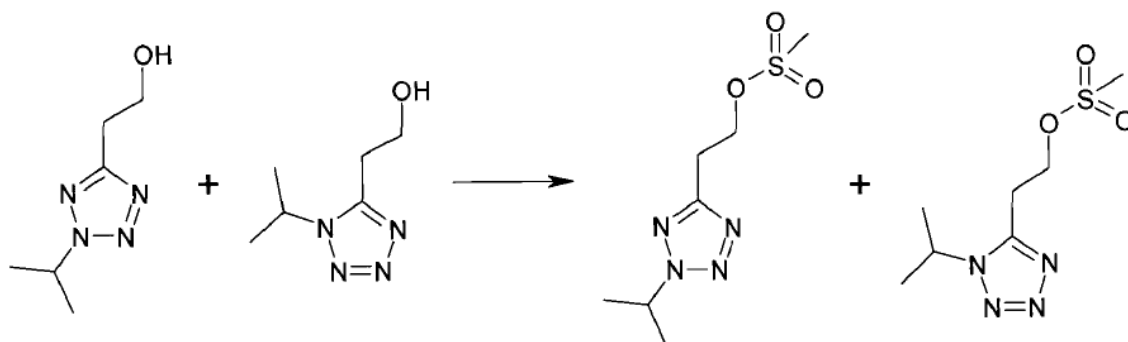
Ejemplo 115: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (101**)**



- 15 A una solución de éster etílico del ácido (2H-tetrazol-5-il)-acético (2.0 g, 13 mmol) en dimetilformamida (5 mL) se le adicionó 2-yodo-propano (11 g, 64 mmol) e hidróxido de sodio (2.6 g, 64 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente, durante 2 h. Se adicionó agua helada y la solución se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel para proveer una mezcla de éster etílico del ácido (2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-acético y éster etílico del ácido (1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-acético (2 g, 79% de rendimiento).
- 20



- 25 Se adicionó lentamente hidruro de litio aluminio (2.1 g, 10 mmol) a tetrahidrofurano (30 mL) a 0°C y se adicionó bajo una atmósfera de nitrógeno una mezcla de éster etílico del ácido (2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-acético y éster etílico del ácido (1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-acético (2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó, durante 16 h. Después la mezcla resultante se enfrió a 0°C, se adicionó lentamente agua (0.3 mL), y la reacción se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de un columna pequeña de sílica gel, que se enjuagó con acetato de etilo seguido de 20% de metanol/cloruro de metileno. La solución se concentró *in vacuo* para proveer el 2-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-etanol y el 2-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-etanol (1.5 g, 95% de rendimiento).
- 30



5 A una mezcla de 2-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-etanol y 2-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-etanol (1.5 g, 9.6 mmol) en cloruro de metileno (40 mL) se le adicionó cloruro de metanosulfonilo (0.82 mL, 11 mmol) y trietilamina (2.67 mL, 19.2 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente, durante 6 h, se cargó sobre una columna de silica gel, y se eluyó utilizando cloruro de metileno/heptano seguido de acetato de etilo/cloruro de metileno para proveer el ácido metanosulfónico 2-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-etil éster (370 mg, 17% de rendimiento) y ácido metanosulfónico 2-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-etil éster (80 mg, 4% de rendimiento).

10 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilico (0.20 g, 0.85 mmol, 88% de rendimiento) a partir del ácido metanosulfónico 2-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-etil éster (0.36 g, 0.75 mmol).

15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**101**, 0.19 g, 0.38 mmol, 54% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LCMS (m/z): 371.2180 (M+1).

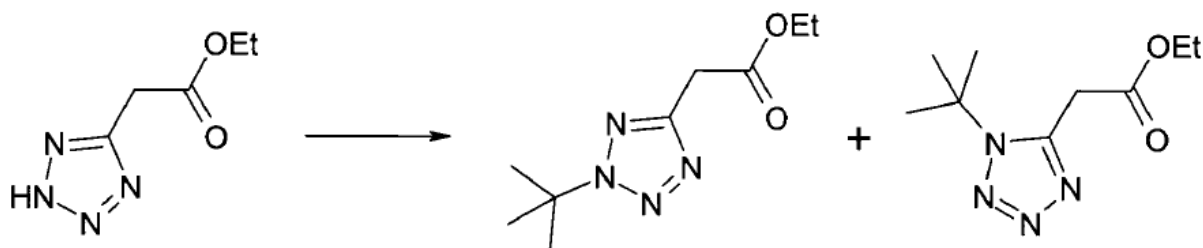
15 **Ejemplo 116: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**102**)**

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 115, 4, y 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**102**) a partir del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrilico y el 2-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-etil éster. LCMS (m/z): 371.2183 (M+1).

20 **Ejemplo 117: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-[4-(1-[2-[2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2H-tetrazol-5-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (**103**)**

25 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 115, 4, y 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-[4-(1-[2-[2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2H-tetrazol-5-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (**103**) a partir del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrilico y el 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propano. LCMS (m/z): 425.1912 (M+1).

25 **Ejemplo 118: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**104**)**



30 A una solución del éster etílico del ácido (2H-tetrazol-5-il)-acético (2.0 g, 13 mmol) en 2-metil-propan-2-ol (2.6 mL) y ácido trifluoroacético (6 mL) se le adicionó ácido sulfúrico concentrado (0.35 mL, 6.4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 12 h. Se adicionó acetato de etilo y la solución se neutralizó mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio acuoso (2 N). La solución se extrajo varias veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y concentraron *in vacuo*. El residuo

se purificó mediante cromatografía de columna de silica gel para proveer el éster etílico del ácido (2-*tert*-butil-2H-tetrazol-5-il)-acético (2.0 g, 52% de rendimiento).

5 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 3 y 2**, se preparó la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**104**) a partir del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico y éster etílico del ácido (2-*tert*-butil-2H-tetrazol-5-il)-acético. LCMS (*m/z*): 385.2334 (M+1).

Ejemplo 119: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-ciclobutil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (105)

10 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 115, 4, y 2**, se preparó la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-ciclobutil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**105**) a partir del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico y bromo-ciclobutano. LCMS (*m/z*): 383.2200 (M+1).

Ejemplo 120: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-[2-[2-(4-nitro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (106)

15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 115, 4, y 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-[2-[2-(4-nitro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (**106**) a partir del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico y 1-fluoro-4-nitro-benceno. LCMS (*m/z*): 450.1881 (M+1).

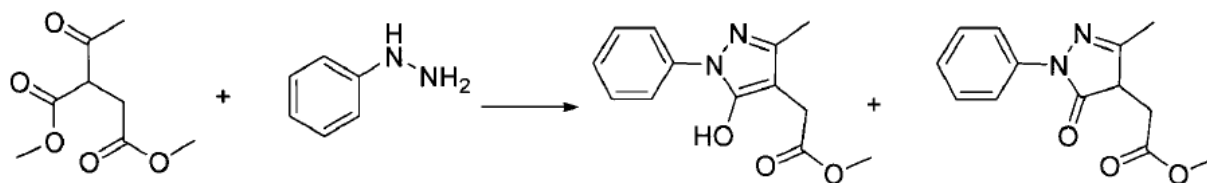
Ejemplo 121: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-[2-[1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (107)

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 115, 4, y 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-[2-[1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (**107**) a partir del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico y 1-fluoro-4-nitro-benceno. LCMS (*m/z*): 450.1891 (M+1).

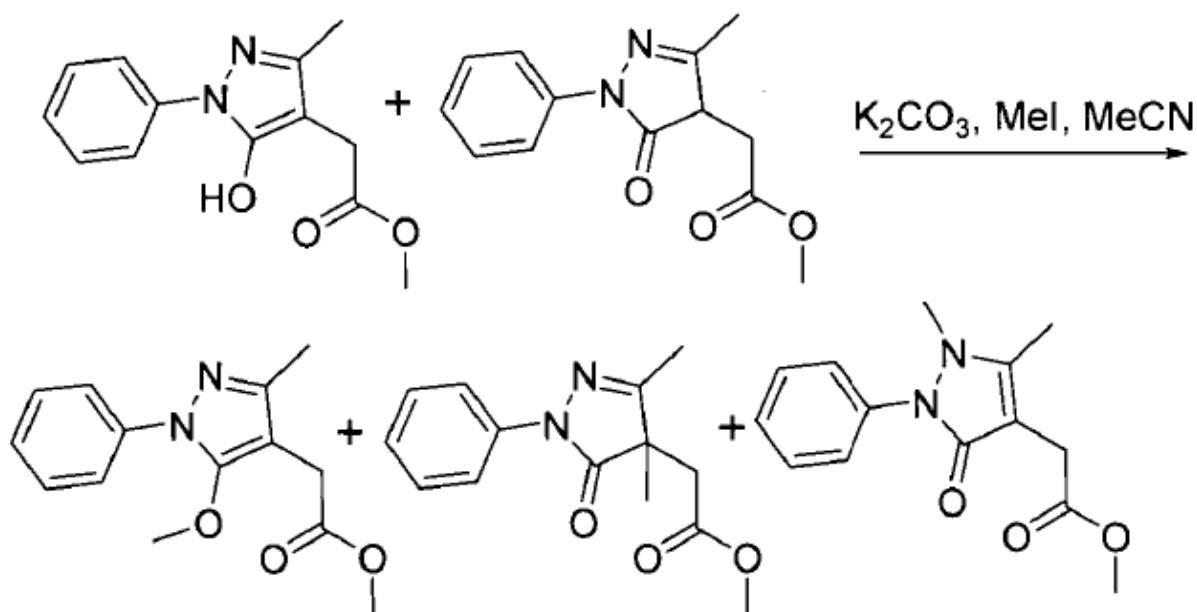
Ejemplo 122: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-*tert*-butil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (108)

25 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 4 y 2**, se preparó la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-*tert*-butil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**108**) a partir del éster metílico del ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico.

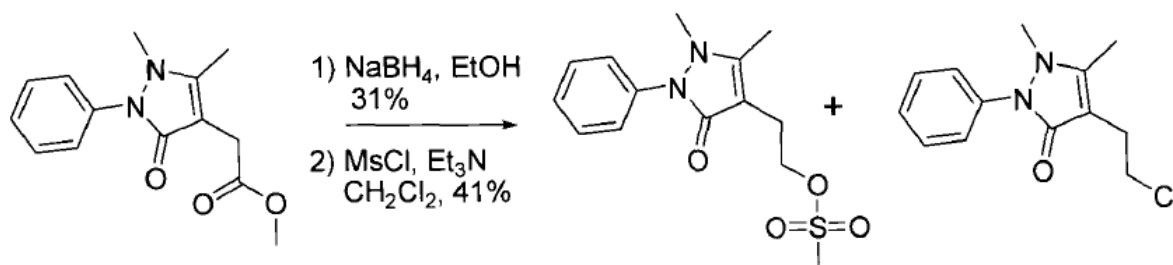
Ejemplo 123: preparación de la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (116)



30 Se adicionó fenilhidrazina (5.2 mL, 50 mmol) a una solución de dimetil acetilsuccinato (8.1 mL, 50 mmol) en tolueno (80 mL) y la mezcla se calentó a reflujo utilizando un aparato de separación de agua Dean-Stark, durante 8 h. El sólido formado al enfriar se recolectó y se lavó con hexano para proporcionar una mezcla de isómeros éster metílico del ácido (5-hidroxi-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-acético y éster metílico del ácido (3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)-acético con un rendimiento del 91% (11.7 g). LCMS 247.2 (M+1).



Una mezcla de éster metílico del ácido (5-hidroxi-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-acético y éster metílico del ácido (3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)-acético (678 mg, 2.75 mmol), K_2CO_3 (pulverizado, 1.45 g, 10.5 mmol), y yoduro de metilo (0.7 mL, 11 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se sometió a reflujo, durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílica gel para proporcionar el éster metílico del ácido (5-metoxi-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-acético (86.5 mg, 12%), éster metílico del ácido (3,4-dimetil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)-acético (161 mg, 22%) y éster metílico del ácido (1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-acético (417 mg, 58%). LCMS 261.2 (M+1).



A una solución fría (0°C) de éster metílico del ácido (1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-acético (122 mg, 0.479 mmol) en etanol (5 mL) se le adicionaron $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ (68.9 mg, 0.469 mmol) y borohidruro de sodio (37.4 mg, 0.937 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna de sílica gel para proporcionar la 4-(2-hidroxi-etil)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona (33.7 mg, 31% de rendimiento). LCMS 233.3 (M+1).

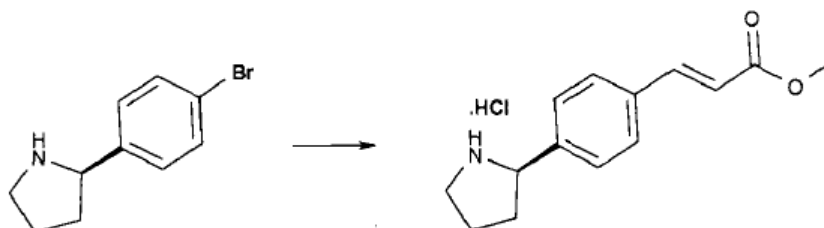
Una mezcla de 4-(2-hidroxi-etil)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (700 mg, 3.01 mmol), trietilamina (0.84 mL, 6.0 mmol), y cloruro de sulfonilo de metilo (0.28 mL, 3.6 mmol) en diclorometano (5.0 mL) se agitó a temperatura ambiente, durante 4 h. La mezcla de reacción se trató con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de columna de sílica gel proporcionó el ácido metanosulfónico 2-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-etil éster (384 mg) y 4-(2-cloro-etil)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona (310 mg) con un rendimiento combinado de 41%. LCMS 311.3 (M+1) y LCMS 251.3 (M+1), respectivamente.

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, el ácido metanosulfónico 2-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-etil éster (384 mg) y la 4-(2-cloro-etil)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-

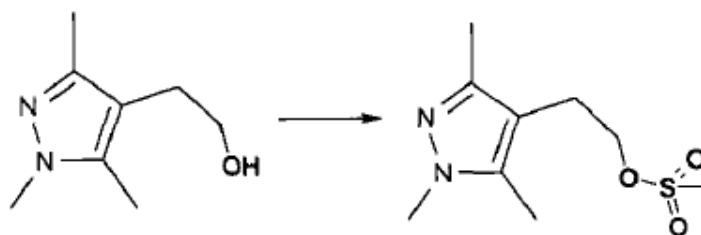
ona (310 mg) se convirtió en el ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (86 mg, 31%).

5 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, el ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (100 mg, 0.224 mmol) se convirtió en la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxiacrilamida (15 mg, 15%). LCMS 447.5 (M+1).

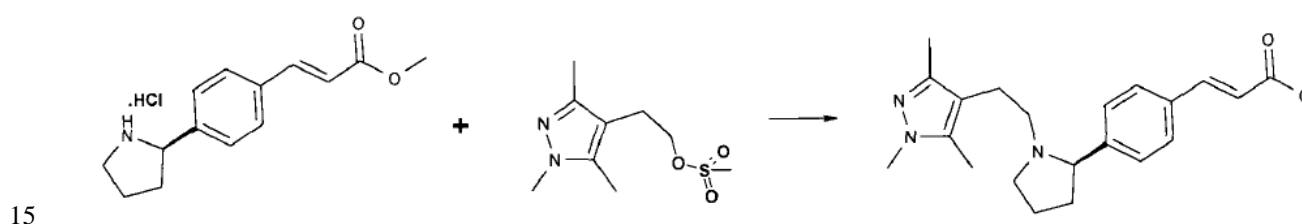
Ejemplo 124: preparación de la (E)-N-hidroxi-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (110).



10 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 1**, se preparó el clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-((R)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico a partir de (R)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidina.



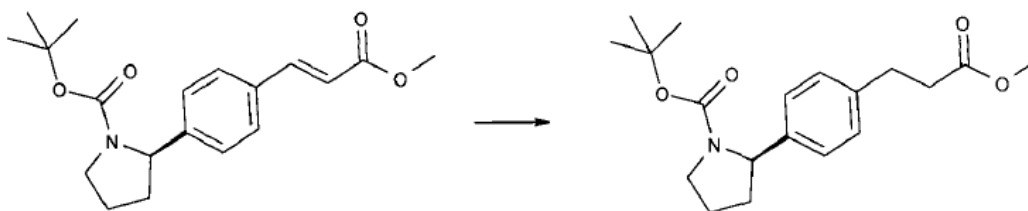
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 113**, se preparó el ácido metanosulfónico 2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil éster a partir de 2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etanol.



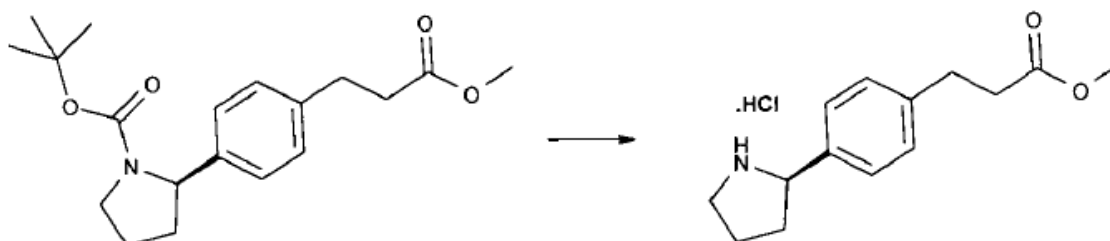
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico a partir del ácido metanosulfónico 2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil éster y clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-((R)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico.

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-N-hidroxi-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (**110**, 0.034g, 0.09 mmol, 10% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LC/MS (m/z): 369.3 (M+1). ¹H-NMR (d₆-dmsO) δ 8.90 (br s, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.34 (d, 2H); 7.15 (d, 2H); 6.31 (m, 1H); 3.56 (s, 3H); 3.40 (t, 1H); 3.22 (t, 1H); 2.50-2.20 (m, 4H); 2.09 (m, 2H); 1.94 (d, 6H); 1.90 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.60 (m, 1H).

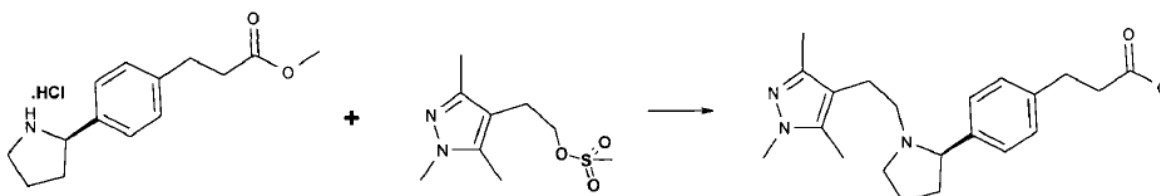
25 **Ejemplo 125: preparación de la N-hidroxi-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propionamida (111).**



- 5 El éster *tert*-butílico del ácido (R)-2-[4-((E)-2-Metoxicarbonil-vinil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxílico (2.4g, 7.242mmol) se disolvió en etanol (100 mL), y se adiciona Pd/C al 10% húmedo. La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno, durante 4 hrs (aparato Parr, 25 psi) a continuación se filtró a través de un tapón de celite y se concentró a sequedad para proporcionar el éster *tert*-butílico del ácido (R)-2-[4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxílico como un aceite incoloro (2.4 g, 7.2 mmol, >99% de rendimiento).



- 10 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 1c**, se preparó el clorhidrato del éster metílico del ácido 3-((R)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-propiónico a partir del éster *tert*-butílico del ácido (R)-2-[4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxílico.



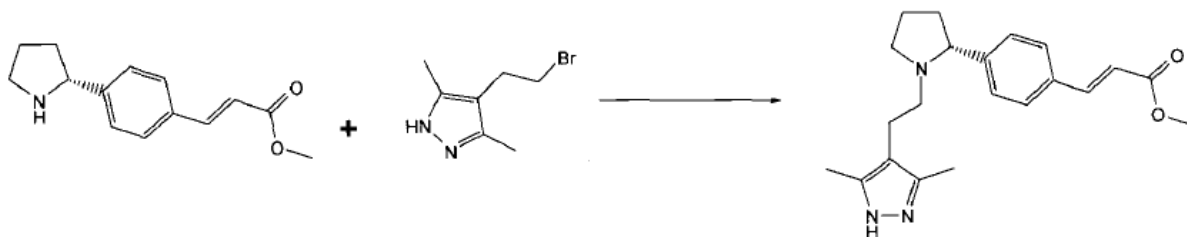
- 15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 4**, se preparó el éster metílico del ácido 3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propiónico a partir del ácido metanosulfónico 2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil éster y el éster metílico del ácido clorhidrato 3-((R)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-propiónico.

- 15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la N-hidroxi-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propionamida (**111**, 0.07 g, 0.19 mmol, 19% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LC/MS (m/z): 371.2 (M+1). ¹H-NMR (MeOD) δ 7.17 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.47-3.4 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.52-2.4 (m, 2H), 2.4-2.3 (m, 4H), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.75-1.6 (m, 1H).

- 20 **Ejemplo 126: preparación de la N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propionamida (**112**).**

- 25 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 125**, se prepararon el éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-[4-(2-metoxicarbonil-etil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxílico, el clorhidrato éster metílico del ácido 3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-propiónico, y el éster metílico del ácido 3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propiónico.

- 30 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propionamida (**112**, 1.15 g, 3.1mmol) como un sólido de color blanco. LC/MS (m/z): 371.0 (M+1). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.2 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.18 (t, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 4H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.70-1.52 (m, 3H).

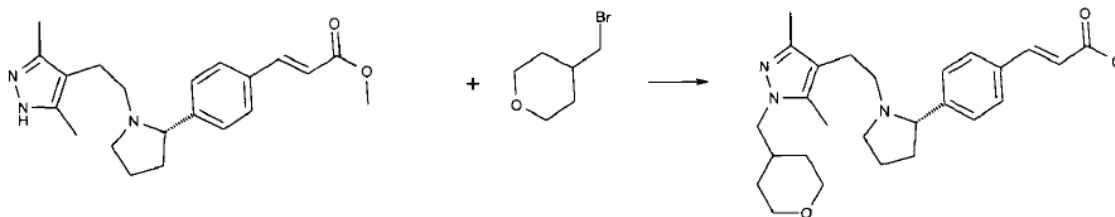
Ejemplo 127: preparación de la (E)-3-(4-((R)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (117).

5 El éster metílico del ácido (E)-3-((R)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico (697mg, 3mmol) y el 4-(2-bromo-etil)-3,5-dimetil-1H-pirazol (734mg, 3.62mmol) se disolvieron en acetonitrilo, se adicionó carbonato de potasio (833mg, 6mmol), y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 85°C, durante 14h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (20mL) y se filtró a través de un tapón de celite. Se lavó el tapón con DCM (30mL). El filtrado se concentró a ~10mL y se pasó por una columna de silica con EtOAc/hexano. El producto eluye con EtOAc puro, y la posterior concentración proporcionó el éster metílico del ácido (E)-3-(4-((R)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico como un sólido, pegajoso de color amarillo pálido (804mg, 2.275mmol, 75%).

15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-(4-((R)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (**117**, 0.095g, 0.27mmol, 24%) como un sólido de color blanco. LC/MS (m/z): 355.0 (M+1). ¹H-NMR (MeOD) δ 7.60 (d,2H); 7.53 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 4.0 (br s, 1H), 3.73 (br s, 1H), 3.1-2.9 (br m, 1H), 2.9-2.75 (br m, 1H), 2.75-2.6 (br m, 2H), 2.6-2.5 (br m, 1H), 2.5-2.33 (br m, 1H), 2.25-2.1 (br m, 3H), 2.04 (s, 6H).

Ejemplo 128: preparación de la N-hidroxi-3-[4-((R)-1-{2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-propionamida (120).

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los **Ejemplos 58, 125 & 2**, se preparó la N-hidroxi-3-[4-((R)-1-{2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-propionamida como un sólido de color blanco (**120**, 0.045mg, 0.1mmol, 13% de rendimiento). LC/MS (m/z): 437.2 (M+1).

Ejemplo 129: preparación de la (E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(2-Etil-4-hidroxi-butil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (109).

25 A una mezcla congelada de éster metílico del ácido (E)-3-[4-((S)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico (0.85 g, 2.4 mmol) e hidruro de potasio (115 mg, 2.88 mmol) en 4.0 ml de tetrahidrofurano: sulfóxido de dimetilo (9:1 v/v) se le adicionó 4-bromometiltetrahidropirano (945 mg, 5.28 mmol). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno, durante 16 h. A continuación, se inactivó con cloruro de amonio acuoso y se adicionó acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con más cloruro de amonio acuoso. A continuación, las capas acuosas se lavaron con más acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a un aceite de color amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna de silica gel (100:0 to 0:100 heptano: acetato de etilo) para proporcionar el éster metílico del ácido (E)-3-[4-((S)-1-[2-[3,5-dimetil-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico (160 mg, 0.35 mmol, 14% de rendimiento) como un aceite de color amarillo. LC/MS (m/z): 452.5 (M+1).

35 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, se preparó la (E)-3-[4-((S)-1-[2-[3,5-dimetil-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (**109**, 34 mg, 0.075 mmol, 28% de rendimiento) como un sólido de color blanco crudo. LC/MS (m/z): 453.4 (M+1).

Ejemplo 130: ensayo de inhibición de HDAC

El vector donante de baculovirus pFB-GSTX3 se utilizó para generar un baculovirus recombinante que puede expresar el polipéptido HDAC. Los vectores de transferencia que contienen la región codificante de HDAC se transfirieron en la línea celular DH10Bac (GIBCO) y se sembraron en placas de agar selectivas. Las colonias sin inserción de la secuencia de fusión en el genoma viral (realizado por las bacterias) fueron azules. Solo, las colonias blancas fueron recogidas y los ADNs virales (bácmido) se aislaron a partir de las bacterias mediante procedimientos estándar de purificación del plásmido. A continuación, las células Sf9 o células Sf21 (American Type Culture Collection) se transfirieron en matraces de 25 cm³ con el ADN viral utilizando el reactivo Cellfectin.

Determinación de la expresión de la proteína de escala pequeña en células Sf9

Los medios que contienen virus se recogieron del cultivo celular transfectado y se utilizaron para la infección para incrementar su título. Los medios que contienen virus obtenidos después de dos rondas de infección se usaron para la expresión de proteínas a gran escala. Para la expresión de proteínas a gran escala se sembraron placas de cultivo redondas de 100 cm² con 5 x 10⁷ células/placa y se infectaron con 1 ml de medio que contiene virus (a aproximadamente una MOI de 5). Después de 3 días, las células se rasparon de la placa y se centrifugaron a 500 rpm durante 5 minutos. Los pellets celulares de 10-20, placas de 100 cm², se re-suspendieron en 50 ml de solución reguladora de lisis congelada (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, EDTA 2 mM, 1% de NP-40, DTT 1 mM, PMSF 1 mM). Las células se agitaron sobre hielo durante 15 minutos y luego se centrifugaron a 5000 rpm durante 20 minutos.

Purificación de proteínas GST-etiquetadas

El lisado celular centrifugado se cargó en una columna de 2 ml de glutatión-sefarosa (Pharmacia) y se lavó tres veces con 10 ml de tris-HCl 25 mM, pH 7,5, EDTA 2 mM, DTT 1 mM, NaCl 200 mM. A continuación, las proteínas GST-etiquetadas se eluyeron mediante 10 aplicaciones (1 mL cada una) de tris-HCl 25 mM, pH 7,5, glutatión reducido 10 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, 10% de glicerol y se almacenaron a -70 ° C.

Medición de la actividad de la enzima

Los ensayos de HDAC con proteína purificada de GST-HDAC se llevaron a cabo en un volumen final de 30 µl que contiene 15 ng de proteína GST-HDAC, Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, MnCl₂ 1 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, 3 µg/ml de poli (Glu, Tyr) 4:1, 1% de DMSO, 2.0 µM ATP (γ- [³³P] ATP 0.1 µCi). La actividad se ensayó en presencia o ausencia de inhibidores. El ensayo se llevó a cabo en placas de 96 pozos a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo las condiciones descritas a continuación y se terminó mediante la adición de 20 µl de EDTA 125 mM. Posteriormente, 40 µl de la mezcla de reacción se transfirieron a una membrana de EMMOBILON-PVDF (Millipore) previamente remojada durante 5 minutos con metanol, se enjuaga con agua, luego se empapa durante 5 minutos con 0.5% de H₃PO₄ y se monta en el colector de vacío con la fuente de vacío desconectada. Después de posicionar todas las muestras, se conectó el vacío y cada pozo se enjuagó con 200 µl de H₃PO₄ al 0.5%. Las membranas se retiraron y se lavaron cuatro veces en un agitador con H₃PO₄ al 1.0%, una vez con etanol. Las membranas se cuentan después del secado a temperatura ambiente, montaje en marco Packard TopCount 96 pozos, y la adición de 10 µl/pozo de Microscint TM (Packard). Los valores de IC₅₀ se calcularon por medio del análisis de regresión lineal de la inhibición porcentual de cada compuesto por duplicado, en 4 concentraciones (usualmente 0.01, 0.1, y 10 µM).

Cálculos de IC₅₀

Entrada:	3 x 4 µl ensayo de parada en la membrana IMMOBILON, no se lavó
Fondo (3 pozos):	ensayo con H ₂ O en lugar de la enzima
Control positivo (4 pozos):	3% de DMSO en lugar del compuesto
Control baño (1 pozo):	sin mezcla de reacción

Los valores de IC₅₀ se calcularon mediante el análisis de regresión logarítmica del porcentaje de inhibición de cada compuesto a 4 concentraciones (usualmente serie de diluciones de 3 o 10 veces a partir de 10 µM). En cada experimento, la inhibición real por compuesto de referencia se utilizó para la normalización de los valores de IC₅₀ en la base de un valor promedio del inhibidor de referencia:

$$IC_{50} \text{ Normalizado} = \text{Media de } IC_{50} \text{ ref. de } IC_{50} \text{ medido} / IC_{50} \text{ ref. medido}$$

Ejemplo: Inhibidor de referencia en el experimento 0.4 µM, media 0.3 µM,

Compuesto de prueba en el experimento 1.0 µM, normalización: 0.3/0.4 = 0.75 µM

ES 2 519 474 T3

Por ejemplo, los inhibidores de HDAC conocidos o un derivado sintético del mismo se pueden utilizar como compuestos de referencia.

5 Usando este protocolo, se encontró que los compuestos de las instrucciones presentes, muestran valores de IC₅₀ para la inhibición de HDAC en el rango de aproximadamente 0.0003 μM a aproximadamente 100 μM, o aproximadamente 0.0003 μM a aproximadamente 50 μM, incluyendo, por ejemplo, el rango de aproximadamente 0.0003 μM a aproximadamente 2 μM o menos.

La Tabla 2 proporciona los resultados del ensayo de los compuestos ejemplificados.

Tabla 2

No. Compuesto	IC ₅₀ (nM) HDAC-1	IC ₅₀ (nM) HCT116
1	3	1
2	10	50
3	1	1.2
4	10	10
5	6	10
6	2	1.2
7	12	3
8	5	0.9
9	7	0.5
10	3	2
12	4	96
19	3	7
20	3	11
21	8	21
22	7	13
23	19	97
24	8	43
25	5	7
26	7	29
27	6	11
28	25	85
29	8	40

ES 2 519 474 T3

(continuación)

No. Compuesto	IC50 (nM) HDAC-1	IC50 (nM) HCT116
30	14	46
31	5	67
33	5	39
34	21	77
35	5	9
36	10	40
40	9	42
41	7	48
42	32	53
43	1	1.1
44	0.6	0.38
45	2.4	8
46	3	0.6
47	1	0.35
48	2	3
49	3	3
50	1	0.4
51	1.2	4
52	2.7	4.3
53	0.9	1
54	3	4
55	2	1.1
56	1.7	5
57	1.4	1
58	7	36
59	8	35
60	1.8	4

ES 2 519 474 T3

(continuación)

No. Compuesto	IC50 (nM) HDAC-1	IC50 (nM) HCT116
61	7	8
62	2	2
63	42	180
64	62	190
65	35	180
66	28	61
67	17	39
68	40	160
69	25	170
70	30	96
71	55	110
72	19	31
73	71	230
76	31	210
77	25	110
78	22	120
79	6	43
81	67	230
85	4	9
86	10	42
87	35	58
88	9	24
89	7	200
90	8	34
91	4	2
92	4	3
93	1.4	1.1

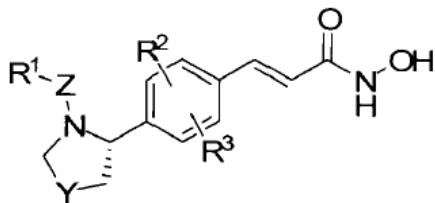
ES 2 519 474 T3

(continuación)

No. Compuesto	IC50 (nM) HDAC-1	IC50 (nM) HCT116
94	1.4	5
95	1.6	3
96	1.7	2
97	1.7	1.7
98	36	50
99	0.8	1.4
100	1	0.5
101	58	160
102	25	32
104	42	360
105	120	160
106	67	180
107	170	540
108	7	10
109	3.2	
110	100	180
112	10	30
113	75	
115	25	32
116	20	49
117	12	
119	155	
120	75	510
121	31	180

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II':



II';

o una sal de este farmacéuticamente aceptable,

5 en donde:

Y se selecciona de -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -NHCH₂-, -N(CH₃)CH₂-, y -N(C(O)O-t-Bu)CH₂- y Z se selecciona de -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -C(O)CH₂-, -CH₂CH(OH)-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, y -CH₂C(=NOH)-;

R¹ se selecciona de un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo pirrolidilo, un grupo piperidilo, un grupo tetrahydrofurilo, y un grupo tetrahidropirano, o

10 R¹ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados de F, Cl, -NO₂, -OH, -OCH₃, y metilo, o

R¹ es un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados de F, Cl, Br, -OH, -CF₃, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, 2-metil-propilo, 2,2-dimetil-propilo, propinilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, ciclopropilmetilo, tetrahidropiranimetilo, fenilo, y trifluorofenilo, o

15 R¹ es un grupo indolilo, un grupo pirazolo[1,5-a]piridilo, un grupo pirrolo[2,3-b]piridilo, o un grupo imidazo[1,2-a]piridilo, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, -NO₂, -CF₃, metilo, etilo, i-propilo, t-butilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, fenilo, piridilo, y pirazinilo; y

R² y R³ independientemente son H, F, Cl, y Br.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde R¹ es un grupo pirazolilo disustituido con metilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde Y es -CH₂-.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, el compuesto seleccionado de:

25 (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-(3-pirazol-1-il-propil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida,

(E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-fenilacetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-[4-((S)-1-ciclopropilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida,

30 (E)-3-[4-((S)-1-ciclobutilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida,

- (E)-3-(4-((S)-1-(2-ciclohexil-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- 5 (E)-N-hidroxi-3-(4-((R)-1-[2-(2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-etil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-pirazin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- 10 (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-piridin-3-il-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,
- 15 (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-*tert*-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,
- (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-ciclopropilmetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,
- 20 (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-(2-pirazol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(4-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,
- (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- 25 (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-(2,2-dimetil-propil)-5-hidroxi-4-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,
- (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,
- (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(5-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- 30 (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-((Z)-hidroxiimino]-2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,

- (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-piperidin-2-il]-fenil}-acrilamida,
 (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-azepan-2-il]-fenil}-acrilamida,
 (E)-3-{3-fluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-{3-cloro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida,
 5 (E)-3-{2-fluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-{3,5-difluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-{4-[(S)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-{4-[(S)-1-[2-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-{4-[(S)-1-[2-(1-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida,
 10 (E)-3-{4-[(S)-1-[2-(3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-3-{4-[(S)-1-[2-(3-*tert*-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida, y
 (E)-3-[4-[(S)-1-[2-[3,5-dimetil-1-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-etil]-pirrolidin-2-il]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida.
5. Un compuesto, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, el compuesto seleccionado de:
- 15 (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,
 (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[3-(1H-indol-3-il)-propil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,
 (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,
 (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,
 (E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(2-indol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida,
 20 (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,
 (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-fenil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,
 (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butil-6-nitro-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,
 (E)-3-[4-(1-bencil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida,
 25 (E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(2-fenil-2H-pirazol-3-ilmetil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida,
 (E)-N-hidroxi-3-[4-(1-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida,
 (E)-3-[4-[1-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrolidin-2-il]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-N-hidroxi-3-[4-(1-fenil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida,
 (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,
 30 (E)-3-(4-{1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,
 (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,

(E)-3-(4-{1-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-(4-{1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-(4-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida,

5 (E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(2-hidroxi-2-p-tolil-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida,

(E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,

(E)-3-(4-{1-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-(4-{1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(3-fenil-propil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida,

10 (E)-3-[4-(1-ciclopentilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(2-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida,

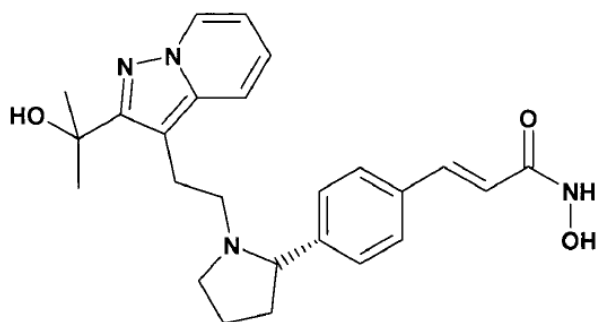
Éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-((E)-2-hidroxicarbamoil-vinil)-fenil]-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazina-1-carboxílico,

(E)-N-hidroxi-3-(4-{4-metil-1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2-il}-fenil)-acrilamida,

15 (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2-il}-fenil)-acrilamida, y

(E)-N-hidroxi-3-{4-[4-metil-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-piperazin-2-il]-fenil}-acrilamida.

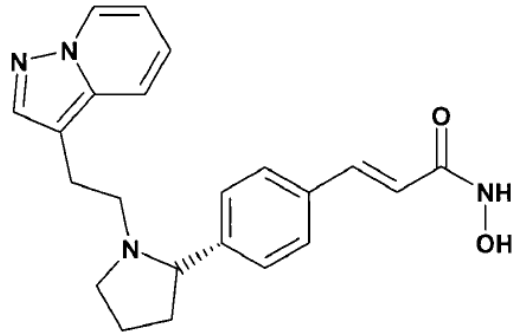
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que es la (E)-N-Hidroxi-3-[4-((S)-1-[2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida que tiene la siguiente fórmula:



;

20 o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

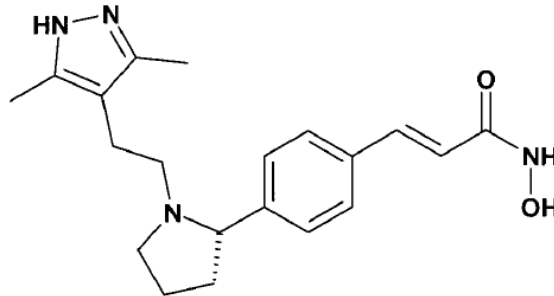
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que es la (E)-N-Hidroxi-3-[4-((S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida que tiene la siguiente fórmula:



;

o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que es la (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida que tiene la siguiente fórmula:

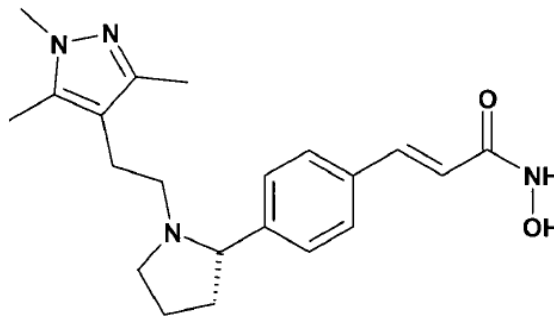


;

5

o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

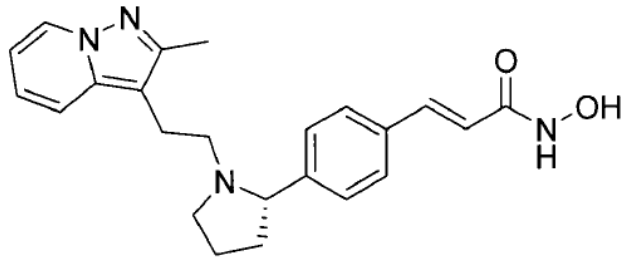
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que es la (E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida que tiene la siguiente fórmula:



;

10 o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que es la (E)-N-Hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida que tiene la fórmula:



o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

5 **11.** Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, junto con otro compuesto farmacológicamente activo.

10 **13.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para utilizar en el tratamiento de una enfermedad.

14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad es el cáncer.

15 **15.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de la glándula suprarrenal, cáncer de vejiga, tumor de mama, cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, el cáncer de vagina, cáncer de tiroides, sarcoma, glioblastomas, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, linfoma y leucemia.

16. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el cáncer es linfoma o leucemia.

20 **17.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la leucemia es la leucemia mieloide aguda.