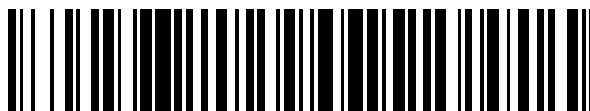


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 650 810**

51) Int. Cl.:

C07D 213/24	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07D 213/74	(2006.01)		
C07D 401/06	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
A61K 31/4402	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)		
A61P 1/00	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2010 PCT/GB2010/050116**
- 87) Fecha y número de publicación internacional: **05.08.2010 WO10086646**
- 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2010 E 10703334 (2)**
- 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2391605**

54) Título: **Isómeros de Scriptaid y su uso en terapia**

30) Prioridad:

28.01.2009 GB 0901406
16.07.2009 GB 0912383

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.01.2018

73) Titular/es:

KARUS THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
Genesis Building, Library Avenue, Harwell
Campus
Oxfordshire OX11 0SG, GB

72) Inventor/es:

SHUTTLEWORTH, STEPHEN JOSEPH y
TOMASSI, CYRILLE DAVY

74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 650 810 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

Isómeros de Scriptaid y su uso en terapia

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos que actúan como inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC) y, por lo tanto, tiene utilidad terapéutica.

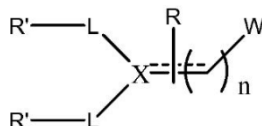
Antecedentes de la invención

10 HDAC son metaloenzimas de zinc que catalizan la hidrólisis de restos de lisina acetilada. En histonas, esto vuelve las lisinas a su estado protonado y es un mecanismo global del control transcripcional eucariota, dando como resultado empaquetado ajustado de ADN en el nucleosoma. Además, la acetilación reversible de lisina es un proceso regulador importante para proteínas no histona. Por tanto, los compuestos que son capaces de modular la HDAC tienen potencial terapéutico importante.

El documento US 2008/0125440 describe inhibidores de la tirosina quinasa que contienen un resto de unión a zinc y derivados que se pueden usar en el tratamiento de enfermedades mediadas por HDAC.

Compendio de la invención

15 Un compuesto de la fórmula



en donde:

... es un enlace sencillo y X es N; y

en donde:

20 n es 3 a 10;

R es H o QR₁;

cada R' se selecciona independientemente de H y QR₁;

cada Q se selecciona independientemente de un enlace, CO, NH, S, SO, SO₂ o O;

25 cada R₁ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, acilo, cicloalquilo C₁-C₁₀, halógeno, alquilarilo C₁-C₁₀ o heterocicloalquilo C₁-C₁₀;

L es un heteroarilo que contiene nitrógeno independientemente seleccionado de piridilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo benzofusionado, o quinazolinilo; y

W es -CONHOH;

30 cada arilo o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con alquilo, alqueno, alquino o heteroarilo, y tales grupos incluyendo un heteroátomo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles como inhibidor de HDAC.

Descripción de la invención

35 Como se usa en esta memoria, y a menos que se defina lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un resto de alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a diez átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y decilo. Preferiblemente es grupo o resto alquilo C₁-C₆ que puede ser lineal o ramificado. Generalmente, es un grupo o resto alquilo C₁-C₄, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y t-butilo. Ejemplos preferidos incluyen metilo, i-propilo y t-butilo.

40 El término "alqueno" se refiere a un resto de alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene dos a diez átomos de carbono y que tiene además un enlace doble, de estereoquímica o bien E o Z cuando corresponda. Preferiblemente,

es un grupo o resto alqueno C_2-C_6 que puede ser lineal o ramificado. Generalmente, es un grupo o resto alqueno C_2-C_4 . Se prefiere que los radicales alqueno sean mono o diinsaturados, más preferiblemente monoinsaturados. Ejemplos incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo y 2-butenilo y 2-metil-2-propenilo.

- 5 El término "alquinilo" se refiere a un resto de alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene dos a diez átomos de carbono y que tiene además un enlace triple. Preferiblemente, es alquinilo C_{2-6} , y más preferiblemente alquinilo C_{2-4} . Este término incluye, por ejemplo, etinilo, 1-propargilo y 1- y 2-butenilo.

El término "arilo" se refiere a un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido, incluido los sistemas benzofusionados.

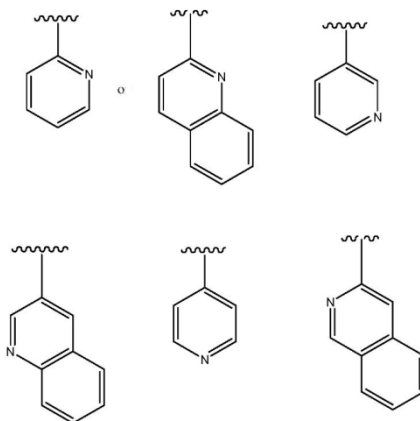
- 10 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema aromático de entre 5 y 12 átomos de anillo, de los cuales al menos un átomo se selecciona de O, N y S. El término incluye sistemas benzofusionados. El término incluye, por ejemplo, piridilo, pirrolilo, piridinilo, diazolilo, diazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, furanilo benzofusionado, tiofenilo, piridilo, pirrolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo benzofusionado, indolilo, benzofuranilo, o quinazolinilo. Tales anillos pueden estar ligados a través de o bien carbono o nitrógeno. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido.

El término "heterocicloalquilo" significa cualquier análogo parcial o completamente saturado de "heteroarilo". "Heterocíclico" es genérico a heteroarilo y heterocicloalquilo. "Cicloalquilo" significa un análogo carbocíclico de un heterociclo, por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo. "Cicloalqueno" es en cuanto a cicloalquilo pero contiene uno o más enlaces dobles en el anillo.

- 20 El término "heteroalquilo" se refiere a una cadena de alquilo en donde uno o más átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo tal como N, O o S, con la condición de que cuando estén presentes más de uno de tales heteroátomos, estén separados por al menos dos átomos de carbono.

Alguno de los grupos anteriormente definidos, tal como arilo y heteroarilo puede estar "opcionalmente sustituido". Ejemplos de tales sustituyentes son alquilo, alqueno, alquinilo, heteroarilo, y tales grupos incluyendo un heteroátomo tal como N, O o S y halógeno, por ejemplo, F o Cl.

- 25 En una realización preferida, al menos L se selecciona de piridilo o un piridilo benzofusionado. En una realización más preferida, al menos un L se selecciona de



El grupo W es un resto de quelación de zinc. Es un metalofilo capaz de unirse con zinc en el sitio activo de HDAC.

- 30 W es -CONHOH.

Preferiblemente, n es 3 a 6.

- 35 En una realización preferida, al menos un R' es H, alquilo C_1-C_{10} o O-(alquilo C_1-C_{10}). Preferiblemente, al menos un R' es arilo sustituido o no sustituido o O-(arilo sustituido o no sustituido). Preferiblemente, al menos un R' es arilo o O-arilo, cada uno de los cuales pueden estar sustituidos con un halógeno, amino o alquilo C_1-C_{10} . El arilo puede estar sustituido en cualquier posición. El arilo puede ser mono-, bis- o tri-sustituido.

R' puede estar sustituido en cualquiera de los átomos de anillo del grupo L, es decir, el grupo heteroarilo que contiene nitrógeno.

- 40 Una composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto como se definió anteriormente y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Una composición farmacéutica de la invención generalmente contiene hasta 85 % en peso de un compuesto de la invención. Más generalmente, contiene hasta 50 % en peso de

un compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas preferidas son estériles y están libres de pirógeno. Además, las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la invención generalmente contienen un compuesto de la invención que es un isómero óptico básicamente puro. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una forma de sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

- 5 Como se usa en la presente memoria, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico como ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, salicílico, esteárico, bencenosulfónico o *p*-toluenosulfónico. Bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio) y metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas tales como alquil aminas, aril aminas o aminas heterocíclicas.
- 10

Se encuentra que los compuestos de la presente invención son inhibidores de HDAC. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son terapéuticamente útiles en el tratamiento de afecciones afectadas por la actividad de HDAC.

- 15 Los compuestos de la invención se pueden preparar por rutas sintéticas que serán evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, basándose en los Ejemplos.

Se encuentra que los compuestos de la presente invención son inhibidores de HDAC. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son terapéuticamente útiles.

- 20 Los compuestos de la invención y las composiciones que los comprenden se pueden administrar en una diversidad de formas farmacéuticas. En una realización, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención puede estar formulada en un formato adecuado para la administración oral, rectal, parenteral, intranasal o transdérmica o administración por inhalación o por supositorio. Vías típicas de administración son administración parenteral, intranasal o transdérmica o administración por inhalación.

- 25 Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos dispersables o gránulos. Composiciones farmacéuticas preferidas de la invención son las composiciones adecuadas para la administración oral, por ejemplo, comprimidos y cápsulas.

- 30 Los compuestos de la invención también se pueden administrar parenteralmente, si subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intrasternalmente, de manera transdérmica o por técnicas de infusión. Los compuestos también se pueden administrar como supositorios.

- 35 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por inhalación. Una ventaja de las medicaciones inhaladas es su administración directa al área de flujo sanguíneo rico en comparación con muchas medicaciones tomadas por vía oral. Por tanto, la absorción es muy rápida ya que los alveolos tienen una enorme área superficial y flujo sanguíneo rico y se evita el metabolismo del primer paso. Una ventaja adicional puede ser para tratar enfermedades del sistema pulmonar, de manera que la administración de fármacos por inhalación los administra a la proximidad de las células que requieren ser tratadas.

La presente invención también proporciona un dispositivo de inhalación que contiene tal composición farmacéutica. Generalmente dicho dispositivo es un inhalador de dosis medida (IDM), que contiene un propulsor químico farmacéuticamente aceptable para empujar la medicación fuera del inhalador.

- 40 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por administración intranasal. El tejido altamente permeable de la cavidad nasal es muy receptivo a la medicación y la absorbe rápidamente y eficazmente, aún más que los fármacos en forma de comprimido. La administración de fármaco nasal es menos dolorosa e invasiva que las inyecciones, generando menos ansiedad entre los pacientes. Mediante este método la absorción es muy rápida y normalmente se evita el metabolismo del primer paso, reduciendo así la variabilidad interpaciente. Además, la presente invención también proporciona un dispositivo intranasal que contiene tal composición farmacéutica.
- 45

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por administración transdérmica. Por lo tanto, la presente invención también proporciona un parche transdérmico que contiene un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por administración sublingual. Por lo tanto, la presente invención también proporciona un comprimido sublingual que comprende un compuesto de la invención.

- 50 Un compuesto de la invención también se puede formular con un agente que reduce la degradación de la sustancia por procesos distintos del metabolismo normal del paciente, tal como agentes antibacterianos, o inhibidores de enzimas proteasa que podrían estar presentes en el paciente o en seres vivos comensales o parásitos sobre o dentro del paciente, y que son capaces de degradar el compuesto.

Dispersiones líquidas para la administración oral pueden ser jarabes, emulsiones y suspensiones.

- 5 Las suspensiones y emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. La suspensión o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol, y si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.
- Las soluciones para la inyección o infusión pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de soluciones estériles, acuosas, salinas isotónicas.
- 10 En una realización los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otro inhibidor conocido de HDAC, tal como SAHA. En esta realización, el producto de combinación puede estar formulado de modo que comprende cada uno de los medicamentos para uso simultáneo, separado o secuencial.
- 15 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en tanto el tratamiento como la prevención de cáncer y se puede usar en una monoterapia o en una terapia de combinación. Cuando se usa en una terapia de combinación, los compuestos de la presente invención se usan generalmente junto con pequeños compuestos químicos tales como complejos de platino, antimetabolitos, inhibidores de ADN topoisomerasa, radiación, terapias basadas en anticuerpo (por ejemplo, herceptin y rituximab), vacunación anticáncer, terapia génica, terapias celulares, terapias con hormonas o terapia con citoquinas.
- 20 En una realización de la invención un compuesto de la invención se usa en combinación con otro agente quimioterapéutico o antineoplásico en el tratamiento de un cáncer. Ejemplos de tales otros agentes quimioterapéuticos o antineoplásicos incluyen complejos de platino que incluyen cisplatino y carboplatino, mitoxantrona, alcaloides de vinca, por ejemplo, vincristina y vinblastina, antibióticos de antraciclina, por ejemplo, daunorrubicina y doxorrubicina, agentes alquilantes, por ejemplo, clorambucilo y melfalán, taxanos, por ejemplo, paclitaxel, antifolatos, por ejemplo, metotrexato y tomudex, epipodofilotoxinas, por ejemplo, etopósido, camptotecinas, por ejemplo, irinotecán y su metabolito activo SN38 e inhibidores de metilación de ADN, por ejemplo, los inhibidores de metilación de ADN descritos en el documento WO 02/085400.
- 25 Según la invención, por lo tanto, los productos proporcionados que contienen un compuesto de la invención y otro agente quimioterapéutico o antineoplásico como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el alivio de un cáncer. También se proporciona según la invención el uso del compuesto de la invención en la producción de un medicamento para su uso en el alivio del cáncer mediante coadministración con otro agente quimioterapéutico o antineoplásico. El compuesto de la invención y el dicho otro agente se puede administrar en cualquier orden. En ambos de estos casos el compuesto de la invención y el otro agente se pueden administrar juntos o, si separadamente, en cualquier orden determinado por un médico.
- 30 Se cree que HDAC contribuye a la patología y/o sintomatología de diversas enfermedades diferentes de modo que la reducción de la actividad de HDAC en un sujeto a través de la inhibición de HDAC se puede usar para abordar terapéuticamente estas enfermedades. Ejemplos de diversas enfermedades que se pueden tratar usando los inhibidores de HDAC de la presente invención se describen en la presente memoria.
- 35 Un conjunto de indicaciones que los inhibidores de HDAC de la presente invención se pueden usar para tratar es de aquellas que implican proliferación celular indeseable o descontrolada. Tales indicaciones incluyen tumores benignos, diversos tipos de cánceres tales como tumores primarios y metástasis tumoral, restenosis (por ejemplo, lesiones coronarias, carotídeas y cerebrales), estimulación anormal de células endoteliales (ateroesclerosis), agresiones al tejido corporal debido a cirugía, curación anormal de herida, angiogénesis anormal, enfermedades que producen fibrosis de tejido, trastornos de movimiento repetitivo, trastornos de tejidos que no están altamente vascularizados, y respuestas proliferativas asociadas con trasplantes de órganos. Más indicaciones específicas para los inhibidores de HDAC incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, leucemia aguda, mieloma múltiple, carcinoma de vejiga, carcinoma renal, carcinoma de mama, carcinoma colorrectal, neuroblastoma y melanoma.
- 40 En una realización, se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con proliferación celular indeseada y descontrolada, en donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de HDAC según la presente invención, de modo que se reduce dicha proliferación celular descontrolada. La dosis particular del inhibidor a usar dependerá de la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, y los factores relacionados que pueden ser determinados por el médico a cargo. Generalmente, las dosis diarias aceptables y eficaces son cantidades suficientes para reducir o eliminar eficazmente la proliferación celular descontrolada.
- 50 Los inhibidores de HDAC según la presente invención también se pueden usar junto con otros agentes para inhibir proliferación celular indeseable y descontrolada. Ejemplos de otros agentes de proliferación anticelular que se pueden usar junto con los inhibidores de HDAC de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ácido retinoide y derivados del mismo, 2-metoxiestradiol, proteína Angiostatin™, proteína Endostatin™, suramina, escualamina, inhibidor de metaloproteinasa-1 tisular, inhibidor de metaloproteinasa-2 tisular, inhibidor-1 del activador de plasminógeno, inhibidor-2 del activador de plasminógeno, inhibidor derivado de cartílago, paclitaxel, factor de
- 55

plaqueta 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados de chitín sulfatado (preparados de caparzones de cangrejo reina), complejo de polisacárido sulfatado peptidoglicano (ps-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de matriz, incluyendo por ejemplo, análogos de prolina ((ácido 1-acetidina-2-carboxílico (LACA), cishidroxiprolina, d,l-3,4-deshidroprolina, tiaprolina), beta-aminopropionitrilo fumarato, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3H)-oxazolona; metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, suero de 2 macroglobulina, chimp-3, cimostatina, beta ciclodextrina tetradecasulfato, eponemicina; fumagilina, tiomalato de oro y sodio, d-penicilamina (CDPT), suero de beta-1-anticolagenasa, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disodio, ácido n-(2-carboxifenil-4-cloroantrónico disódico o "CCA", talidomida; esteroide angiostático, carboxiaminoimidazol; inhibidores de metaloproteinasas tales como BB94. Otros agentes anti-angiogénesis que se pueden usar incluyen anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales frente a estos factores de crecimiento angiogénico: bFGF, aFGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2. Ferrara N. y Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) *Nature Medicine* 5:1.359-1.364.

Generalmente, las células en los tumores benignos conservan sus características diferenciadas y no se dividen de una manera completamente descontrolada. Un tumor benigno normalmente está localizado y es no metastásico. Tipos específicos o tumores benignos que se pueden tratar usando inhibidores de HDAC de la presente invención incluyen hemangiomas, adenoma hepatocelular, hemangioma cavernoso, hiperplasia nodular focal, neuromas acústicos, neurofibroma, adenoma del conducto biliar, cistanoma del conducto biliar, fibroma, lipomas, leiomiomas, mesoteliomas, teratomas, mixomas, hiperplasia nodular regenerativa, tracomias y granulomas piogénicos.

En el caso de tumores malignos, las células llegan a ser indiferenciadas, no responden a las señales control del crecimiento corporal, y se multiplican de una manera descontrolada. Los tumores malignos son invasivos y capaces de propagarse a sitios distantes (metastásico). Los tumores malignos generalmente se dividen en dos categorías: primaria y secundaria. Los tumores primarios surgen directamente del tejido en el que se encuentran. Los tumores secundarios, o metástasis, son tumores que se originan en otro lugar en el cuerpo pero ahora se han propagado a órganos distantes. Vías comunes para la metástasis son crecimientos directos en estructuras adyacentes, se propagan a través de los sistemas vasculares o linfáticos, y siguen a lo largo de los planos tisulares y espacios corporales (fluido peritoneal, fluido cerebroespinal, etc.).

Los tipos específicos de cánceres o tumores malignos, o bien primarios o secundarios, que se pueden tratar usando los inhibidores de HDAC de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, leucemia, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de hueso, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de la laringe, vesícula biliar, páncreas, recto, paratiroides, tiroides, adrenal, tejido neural, cabeza y cuello, colon, estómago, bronquios, riñones, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa de tanto tipo de ulceración como papilar, carcinoma de piel metastásico, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de célula reticular, mieloma, tumor de célula gigante, tumor de pulmón de célula pequeña, cálculos, tumor de célula del islote, tumor de cerebro primario, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, tumor de las células pilosas, adenoma, hiperplasia, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas de las mucosas, ganglioneuromas intestinales, tumor de nervio córneo hiperplásico, tumor de hábito marfanoide, tumor de Wilm, seminoma, tumor de ovario, tumor lemioma, displasia cervical y carcinoma *in situ*, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma de tejido blando, carcinoide maligno, lesión de piel tópica, micosis fungoide, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma osteogénico y otro, hipercalcemia maligna, tumor de célula renal, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, leucemias, linfomas, melanomas malignos, carcinomas epidermoides y otros carcinomas y sarcomas.

Los inhibidores de HDAC de la presente invención también se pueden usar para tratar la proliferación celular anormal debido a agresiones al tejido corporal durante la cirugía. Estas agresiones pueden surgir como resultado de una diversidad de procedimientos quirúrgicos tales como cirugía de articulación, cirugía de intestino y cicatrización que loide. Enfermedades que producen tejido fibrótico que se pueden tratar usando los inhibidores de HDAC de la presente invención incluyen enfisema. Los trastornos de movimiento repetitivo que se pueden tratar usando la presente invención incluyen el síndrome del túnel carpiano. Un ejemplo de un trastorno proliferativo celular que se puede tratar usando la invención es un tumor de hueso.

Respuestas proliferativas asociadas con el trasplante de órgano que se pueden tratar usando los inhibidores de HDAC de la invención incluyen respuestas proliferativas que contribuyen a rechazos potenciales de órgano o complicaciones asociadas. Específicamente, estas respuestas proliferativas pueden darse durante el trasplante del corazón, pulmón, hígado, riñón y otros órganos corporales o sistemas de órgano.

Angiogénesis anormales que se pueden tratar usando esta invención incluyen aquellas angiogénesis anormales que acompañan a artritis reumatoides, reperfusión isquémica relacionada con el edema y la lesión cerebral, isquemia cortical, hiperplasia e hipervascularidad de ovario, síndrome del ovario poliquístico, endometriosis, psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares tales como retinopatía de prematuridad (fibroplasia retrolental), degeneración macular, rechazo de injerto córneo, glaucoma neurovascular y síndrome de Oster Webber.

Ejemplos de enfermedades asociadas con angiogénesis descontrolada que se pueden tratar según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, neovascularización retinal/coroidea y neovascularización córnea. Ejemplos de enfermedades que incluyen algún componente de neovascularización retinal/coroidea incluyen, pero no se limitan

5 a, enfermedades de Best, miopía, foveas ópticas, enfermedades de Stargart, enfermedad de Paget, oclusión de vena, oclusión de arteria, anemia de célula falciforme, sarcoide, sífilis, pseudoxantoma elástico enfermedades apo
 10 estructurativas de carótida, uveitis/vitritis crónica, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía de prematuridad, enfermedad de Eale, retinopatía diabética, degeneración macular,
 15 enfermedades de Bechet, infecciones que causan una retinitis o croiditis, histoplasmosis ocular presumida, pars planitis, desprendimiento retinal crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, complicaciones de trauma y post-láser, enfermedades asociadas con rubeosis (neovascularización del ángulo) y enfermedades causadas por la proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso incluyendo todas las formas de vitreoretinopatía proliferativa. Ejemplos de neovascularización córnea incluyen, pero no se limitan a, queratoconjuntivitis epidérmicas, deficiencia de Vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, queratitis seca de pterigión, síndrome de sjogren, rosácea, flectenulosis, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, rechazo de injerto corneo, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis marginal, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, Escleritis, queratotomía radial de penfigoide, glaucoma neovascular y fibroplasia retrolental, sífilis, infecciones con Micobacterias, degeneración lipídica, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones de Herpes simplex, infecciones de Herpes zoster, infecciones de protozoos y sarcoma de Kaposi.

20 Las enfermedades inflamatorias crónicas asociadas con angiogénesis descontrolada también se pueden tratar usando inhibidores de HDAC de la presente invención. La inflamación crónica depende de la formación continua de brotes capilares para mantener un flujo de células inflamatorias. El flujo y la presencia de las células inflamatorias producen granulomas y mantiene así el estado inflamatorio crónico. La inhibición de la angiogénesis usando un inhibidor de HDAC solo o junto con otros agentes antiinflamatorios puede prevenir la formación de los granulomas y así aliviar la enfermedad. Ejemplos de enfermedades inflamatorias crónicas incluyen, pero no se limitan a, enfermedades de intestino inflamatorio tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis y artritis reumatoide.

25 Enfermedades de intestino inflamatorio tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa se caracterizan por inflamación crónica y angiogénesis en diversos sitios en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, la enfermedad de Crohn se da como una enfermedad inflamatoria transmural crónica que afecta lo más comúnmente al íleon distal y al colon pero también se puede dar en cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca al ano y área perianal. Los pacientes con enfermedad de Crohn generalmente tienen diarrea crónica asociada con dolor abdominal, fiebre, anorexia, pérdida de peso e hinchazón abdominal. La colitis ulcerosa es también una enfermedad crónica, no específica, inflamatoria y ulcerosa que surge en la mucosa colónica y se caracteriza por la presencia de diarrea sangrante. Estas enfermedades inflamatorias de intestino generalmente son causadas por inflamación granulomatosa crónica a través del tracto gastrointestinal, implicando nuevos brotes capilares rodeados por un cilindro de células inflamatorias. La inhibición de la angiogénesis por estos inhibidores debería inhibir la formación de los brotes y prevenir la formación de granulomas. Las enfermedades inflamatorias del intestino también presentan manifestaciones intestinales extras, tales como lesiones de la piel. Tales lesiones se caracterizan por inflamación y angiogénesis y se pueden dar en muchos otros sitios del tracto gastrointestinal. La inhibición de la angiogénesis por inhibidores de HDAC según la presente invención puede reducir el flujo de células inflamatorias y prevenir la formación de la lesión.

40 La sarcoidosis, otra enfermedad inflamatoria crónica, se caracteriza como un trastorno granulomatoso multisistema. Los granulomas de esta enfermedad se pueden formar en cualquier parte del cuerpo. Por tanto, los síntomas dependen del sitio de los granulomas y si la enfermedad está activa o no. Los granulomas se crean por los brotes capilares angiogénicos que proporcionan un suministro constante de células inflamatorias. Al usar los inhibidores de HDAC según la presente invención para inhibir la angiogénesis, se puede inhibir tal formación de granulomas. La psoriasis, también una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, se caracteriza por pápulas y placas de diversos tamaños. El tratamiento que usa estos inhibidores solos o junto con otros agentes antiinflamatorios debería prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener las lesiones características y proporcionar el alivio del paciente de los síntomas.

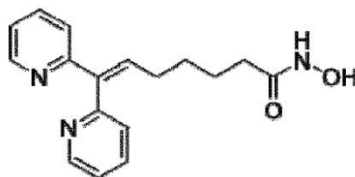
50 La artritis reumatoide (AR) también es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la inflamación no específica de las articulaciones periféricas. Se cree que los vasos sanguíneos en el revestimiento sinovial de las articulaciones se someten a angiogénesis. Además de la formación de nuevas redes vasculares, las células endoteliales liberan factores y especies de oxígeno reactivo que conducen a crecimiento de pannus y destrucción de cartílago. Los factores implicados en la angiogénesis pueden contribuir activamente a, y ayudar a mantener, el estado crónicamente inflamado de artritis reumatoide. El tratamiento que usa inhibidores de HDAC según la presente invención solos o junto con otros agentes anti-RA puede prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener la inflamación crónica.

60 Los compuestos de la presente invención además se pueden usar en el tratamiento de enfermedades cardíacas/de la vascularización tales como hipertrofia, hipertensión, infarto de miocardio, reperfusión, enfermedad cardíaca isquémica, angina, arritmias, hipercolestremia, aterosclerosis y apoplejía. Los compuestos además se pueden usar para tratar trastornos neurodegenerativos/trastornos de SNC tales como enfermedades neurológicas agudas y crónicas, incluyendo apoplejía, enfermedad de Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica y enfermedad de Alzheimer.

- Los compuestos de la presente invención también se pueden usar como agentes natimicrobianos, por ejemplo, agentes antibacterianos. Por lo tanto, la invención también proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana. Los compuestos de la presente invención se pueden usar como compuestos antiinfecciosos frente a infecciones víricas, bacterianas, fúngicas y parasitarias. Ejemplo de infecciones incluyen infecciones parasitarias por protozoo (incluyendo *Plasmodium*, *Cryptosporidium parvum*, *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis neurona* y *Eimeri* sp.).
- Los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para el tratamiento de la proliferación celular indeseable o descontrolada, preferiblemente para el tratamiento de tumores benignos/hiperplasias y tumores malignos, más preferiblemente para el tratamiento de tumores malignos y lo más preferiblemente para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC), cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, mesotelioma, linfoma de linfocito T.
- En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se usan para aliviar cáncer, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, una afección inflamatoria, una enfermedad cardiovascular, una hemoglobinopatía, una talasemia, un enfermedad de célula falciforme, un trastorno de SNC, una enfermedad autoinmune, rechazo de trasplante de órgano, diabetes, osteoporosis, SMD, hiperplasia prostática benigna, leucoplasia oral, un trastorno metabólico genéticamente relacionado, una infección, Rubens-Taybi, síndrome de X frágil, o deficiencia de alfa-1 antitripsina, o para acelerar la curación de la herida, para proteger folículos pilosos o como inmunosupresor.
- Generalmente, dicha afección inflamatoria es una afección inflamatoria de la piel (por ejemplo, psoriasis, acné y eczema), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis reumatoide (AR), enfermedad intestinal inflamatoria (EII), enfermedad de Crohn o colitis.
- Generalmente, dicho cáncer es leucemia linfocítica crónica, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, mesotelioma o linfoma de linfocito T.
- Generalmente, dicha enfermedad cardiovascular es hipertensión, infarto de miocardio (IM), enfermedad cardíaca isquémica (ECI) (reperfusión), angina de pecho, arritmia, hipercolestremia, hiperlipidemia, aterosclerosis, apoplejía, miocarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía primaria y secundaria es decir dilatada (congestiva), cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, enfermedad vascular periférica, taquicardia, presión sanguínea alta o trombosis.
- Generalmente, dicho trastorno metabólico genéticamente relacionado es fibrosis quística (FC), trastorno biogénesis peroxisoma o adrenoleucodistrofia.
- Generalmente, los compuestos de la invención se usan como inmunosupresor después del trasplante de órgano.
- Generalmente, dicha infección es una infección vírica, bacteriana, fúngica o parasitaria, en particular, una infección por *S. aureus*, *P. acne*, *Candida* o *Aspergillus*.
- Generalmente, dicho trastorno de SNC es enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica.
- En esta realización, los compuestos de la invención se pueden usar para aliviar cáncer, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, una afección inflamatoria, una enfermedad cardiovascular, una hemoglobinopatía, una talasemia, una enfermedad de célula falciforme, un trastorno de SNC, una enfermedad autoinmune, diabetes u osteoporosis, o se usa como inmunosupresor.
- Los compuestos de la invención también se pueden usar para aliviar leucemia linfocítica crónica (LLC), cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, mesotelioma, linfoma de linfocito T, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica o una afección inflamatoria de piel, en particular, psoriasis, acné o eczema.
- Los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de animales, preferiblemente en el tratamiento de mamíferos y más preferiblemente en el tratamiento de seres humanos.
- Los compuestos de la invención se pueden usar, cuando sea apropiado, profilácticamente para reducir la incidencia de tales afecciones.
- En el uso, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un paciente. Una dosis típica es de aproximadamente 0,001 a 50 mg por kg de peso corporal, según la actividad del compuesto específico, la edad, peso y condiciones del sujeto a tratar, el tipo y la gravedad de la enfermedad y la frecuencia y la vía de administración.
- Los compuestos de la invención se pueden ensayar para la actividad inhibidora de HDAC por cualquier ensayo adecuado, por ejemplo, el ensayo descrito en el documento WO2008/062201. Por este ensayo, los compuestos de los Ejemplos cada uno tienen valores de IC₅₀ de por debajo de 1 M.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1: N-Hidroxi-7,7-di(piridin-2-il)hept-6-enamida (comparativo)



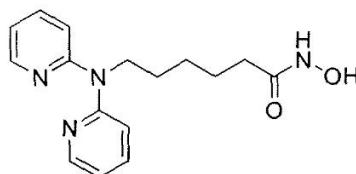
IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 0,95 μM

5 IC₅₀, HDAC1 = 0,158 μM

IC₅₀, HDAC6 = 0,068 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,6 μM

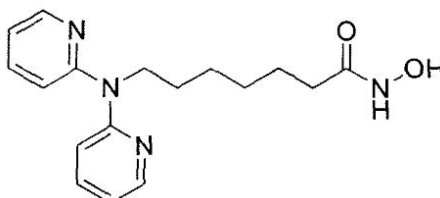
Ejemplo 2: 6-(Dipiridin-2-ilamino)-N-hidroxihexanamida



10 IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 2,49 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 2,34 μM

Ejemplo 3: 7-(Dipiridin-2-ilamino)-N-hidroxiheptanamida



IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 0,245 μM

15 IC₅₀, HDAC1 = 0,458 μM

IC₅₀, HDAC2 = 1,54 μM

IC₅₀, HDAC3 = 0,710 μM

IC₅₀, HDAC4 = 0,307 μM

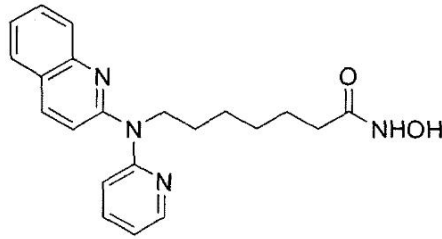
IC₅₀, HDAC5 = 0,458 μM

20 IC₅₀, HDAC6 = 0,009 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,466 μM

IC₅₀, inhibición de TNFα (PBMC humanas estimuladas por LPS) = 0,1 μM

Ejemplo 4: N-Hidroxi-7-(piridin-2-il(quinolin-2-il)amino)heptanamida



IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 0,081 μM

IC₅₀, HDAC1 = 0,071 μM

IC₅₀, HDAC2 = 0,212 μM

5 IC₅₀, HDAC3 = 0,062 μM

IC₅₀, HDAC4 = 0,545 μM

IC₅₀, HDAC5 = 0,123 μM

IC₅₀, HDAC6 = 0,016 μM

IC₅₀, HDAC7 = 0,157 μM

10 IC₅₀, HDAC8 = 0,312 μM

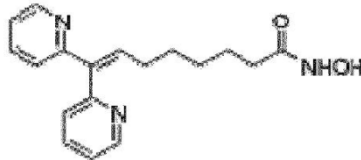
IC₅₀, HDAC9 = 0,090 μM

IC₅₀, HDAC10 = 0,126 μM

IC₅₀, HDAC11 = 0,112 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,146 μM

15 **Ejemplo 5: N-Hidroxi-8,8-di(piridin-2-il)oct-7-enamida (comparativo)**

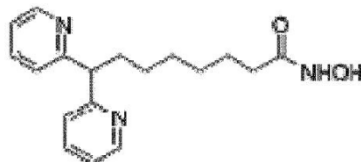


IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 0,415 μM

IC₅₀, HDAC1 = 0,642 μM

IC₅₀, HDAC6 = 0,022 μM

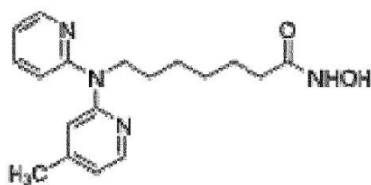
20 **Ejemplo 6: N-Hidroxi-7-((4-metilpiridin-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida (comparativo)**



IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 0,396 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,445 μM

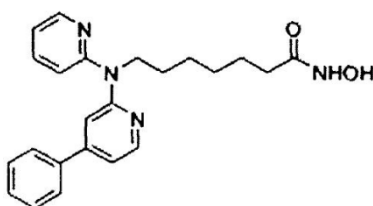
Ejemplo 7: N-Hidroxi-7-((4-metilpiridin-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida



IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 0,778 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,448 μM

Ejemplo 8: N-Hidroxi-7-((4-fenilpiridin-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida



5

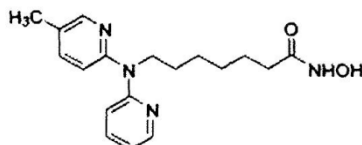
IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 0,493 μM

IC₅₀, HDAC1 = 0,116 μM

IC₅₀, HDAC6 = 0,019 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 1,05 μM

10 **Ejemplo 9: N-Hidroxi-7-((5-metilpiridin-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida**



IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 0,337 μM

IC₅₀, HDAC1 = 0,453 μM

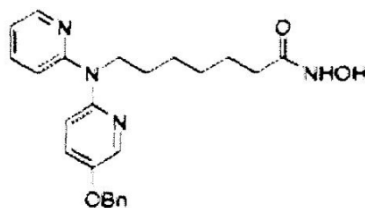
IC₅₀, HDAC2 = 1,137 μM

15 IC₅₀, HDAC6 = 0,031 μM

IC₅₀, HDAC9 = 0,759 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,697 μM

Ejemplo 10: 7-((5-(Benciloxi)piridin-2-il)(piridin-2-il)amino)-N-hidroxiheptanamida



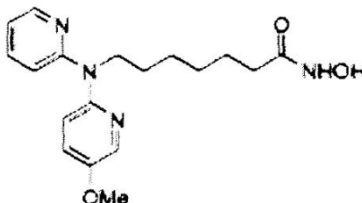
20 IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 1,07 μM

IC₅₀, HDAC1 = 0,182 μM

IC₅₀, HDAC6 = 0,057 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,285 μM

Ejemplo 11: N-Hidroxi-7-((5-metoxipiridin-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida



IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 0,406 μM

IC₅₀, HDAC1 = 0,182 μM

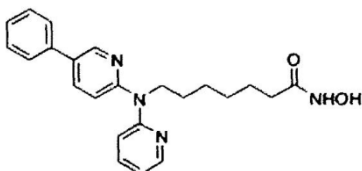
5 IC₅₀, HDAC2 = 0,883 μM

IC₅₀, HDAC6 = 0,013 μM

IC₅₀, HDAC9 = 0,759 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,292 μM

Ejemplo 12: N-Hidroxi-7-((5-fenilpiridin-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida

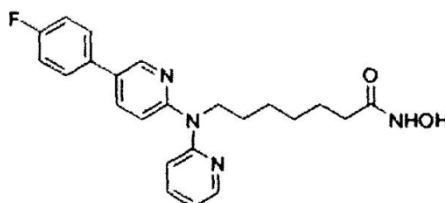


10

IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 0,310 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,081 μM

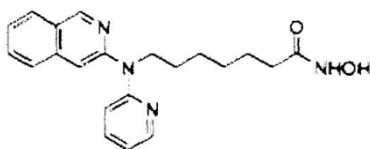
Ejemplo 13: 7-((5-(4-Fluorofenil)piridin-2-il)(piridin-2-il)amino)-N-hidroxihexanamida



15 IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 0,521 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,357 μM

Ejemplo 14: Hidroxiamida de ácido 7-(isoquinolin-3-il-piridin-2-il-amino)-heptanoico



IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 0,337 μM

20 IC₅₀, HDAC1 = 0,064 μM

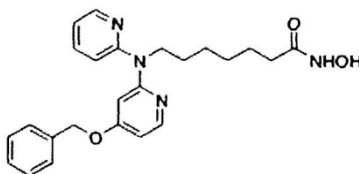
IC₅₀, HDAC2 = 0,306 μM

IC₅₀, HDAC6 = 0,002 μM

IC₅₀, HDAC9 = 0,145 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,169 μM

Ejemplo 15: Hidroxiamida de ácido 7-[(4-benciloxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico



IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 1,26 μM

5 IC₅₀, HDAC1 = 0,151 μM

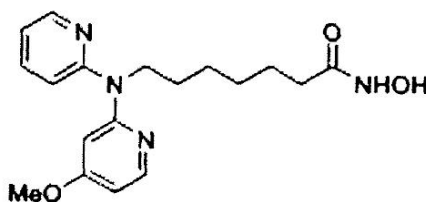
IC₅₀, HDAC2 = 0,612 μM

IC₅₀, HDAC6 = 0,003 μM

IC₅₀, HDAC9 = 0,423 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,411 μM

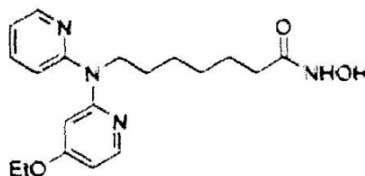
10 **Ejemplo 16: Hidroxiamida de ácido 7-[(4-metoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico**



IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 1,076 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 1,09 μM

Ejemplo 17: Hidroxiamida de ácido 7-[(4-etoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico

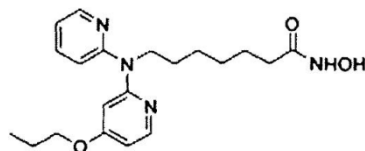


15

IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 0,598 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,456 μM

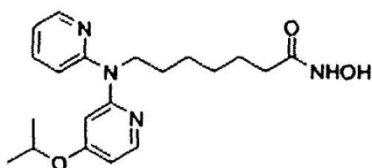
Ejemplo 18: Hidroxiamida de ácido 7-[(4-propoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico



20 IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 0,822 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,574 μM

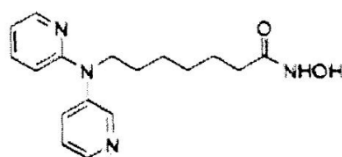
Ejemplo 19: Hidroxiamida de ácido 7-[(4-isopropoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico



IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 0,326 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,478 μM

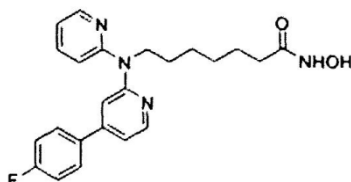
Ejemplo 20: Hidroxiamida de ácido 7-(piridin-3-il-piridin-2-il-amino)-heptanoico



5

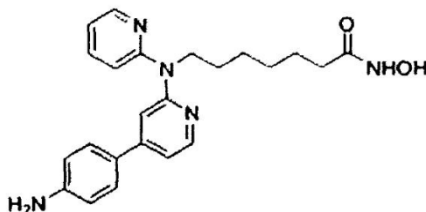
IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 0,539 μM

Ejemplo 21: Hidroxiamida de ácido 7-[[4-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico



IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 1,08 μM

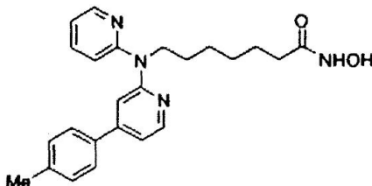
10 **Ejemplo 22: Hidroxiamida de ácido 7-[[4-(4-amino-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico**



IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 0,298 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,039 μM

Ejemplo 23: Hidroxiamida de ácido 7-[piridin-2-il-(4-p-tolil-piridin-2-il)-amino]-heptanoico

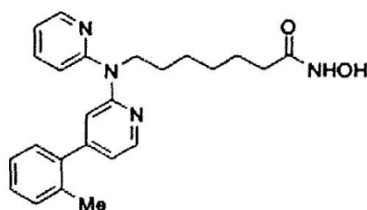


15

IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 1,06 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,077 μM

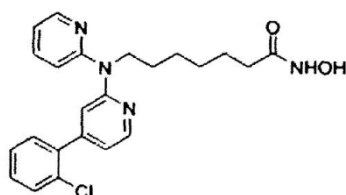
Ejemplo 24: Hidroxiamida de ácido 7-[piridin-2-il-(4-o-tolil-piridin-2-il)-amino]-heptanoico



IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 1,62 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,20 μM

Ejemplo 25: Hidroxiamida de ácido 7-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino}-heptanoico

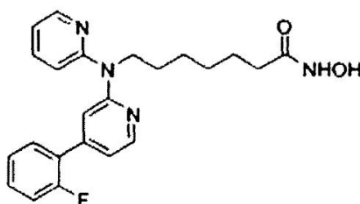


5

IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 1,08 μM

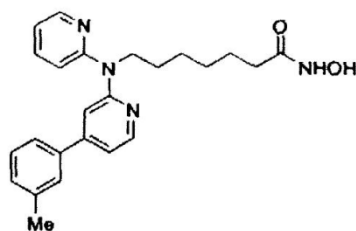
IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,21 μM

Ejemplo 26: Hidroxiamida de ácido 7-[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino}-heptanoico



10 IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,20 μM

Ejemplo 27: Hidroxiamida de ácido 7-[piridin-2-il-(4-m-tolil-piridin-2-il)-amino]-heptanoico

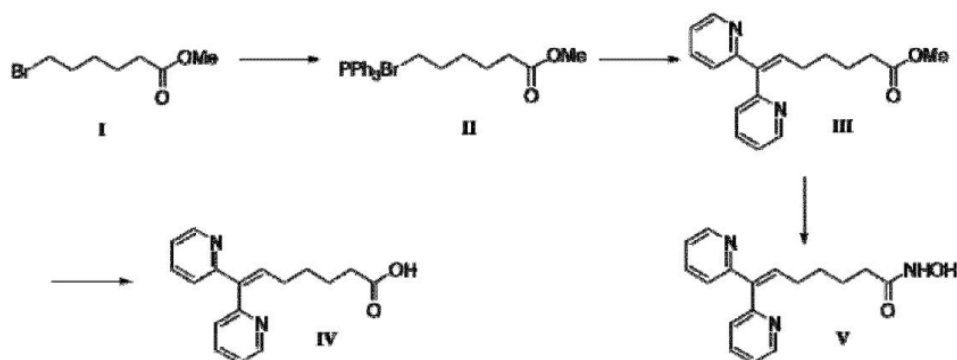


IC₅₀, HDAC total (Extractos Nucleares de HeLa) = 1,68 μM

IC₅₀, Inhibición de Proliferación de Célula de Tumor de Mama MCF7 = 0,081 μM

15 Métodos preparativos y datos analíticos

Ejemplo1: N-hidroxi-7,7-di(piridin-2-il)hept-6-enamida (comparativo)



Metil 6-trifenilfosfonio bromuro hexanoato (II)

Se añadieron 6-bromohexanoato de metilo, I, (500 mg, 2,38 mmol) y PPh₃ (624 mg, 2,38 mmol) a acetonitrilo (15 ml) y la mezcla se agitó bajo Ar(g) a reflujo durante 22 h. El disolvente posteriormente se separó por evaporación bajo presión reducida, y el derivado II de bromuro de fosfonio resultante se secó bajo alto vacío.

Metil éster de ácido 7,7-di-piridin-2-il-hept-6-enoico (III)

Se añadió NHMDS (2,26 ml, 2,26 mmol) como una solución en THF a metil 6-trifenilfosfonio bromuro hexanoato II (1,072 g, 2,38 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C bajo Ar(g). Después de 15 min, se añadió di-piridin-2-il-metanona (220 mg, 1,2 mmol) en THF (4 ml); la mezcla de reacción se agitó durante 1 h y, a continuación, se dejó calentar a TA. Después de 20 h de agitación, se añadieron agua (15 ml) y EtOAc (15 ml), se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y, a continuación, se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (100:0,5 a 100:2) como eluyente para proporcionar III como un aceite incoloro (155 mg, 44 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,72 (d, J=4,8Hz, 1H), 8,58 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,69-7,80 (m, 2H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,24-7,32 (m, 2H), 6,93 (t, J=7,7Hz, 1H), 2,24-2,29 (m, 2H), 2,19 (q, J=7,6Hz, 2H), 1,58-1,69 (m, 2H), 1,51-1,58 (m, 2H). PM: 296,36. LCMS (ES): encontrado 297,3 [MH]⁺.

Ácido 7,7-di-piridin-2-il-hept-6-enoico (IV)

Se añadió LiOH (10 mg, 0,42 mmol) en agua (0,2 ml) a III (25 mg, 0,085 mmol) en THF (0,8 ml) a TA. Después de 19 h, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2N, se vertió en salmuera (2 ml), y se añadió EtOAc (3 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x3 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y, a continuación, se evaporaron bajo presión reducida. A continuación, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (100:2 a 100:4) como eluyente para proporcionar IV como un aceite incoloro (11,3 mg, 46 %).

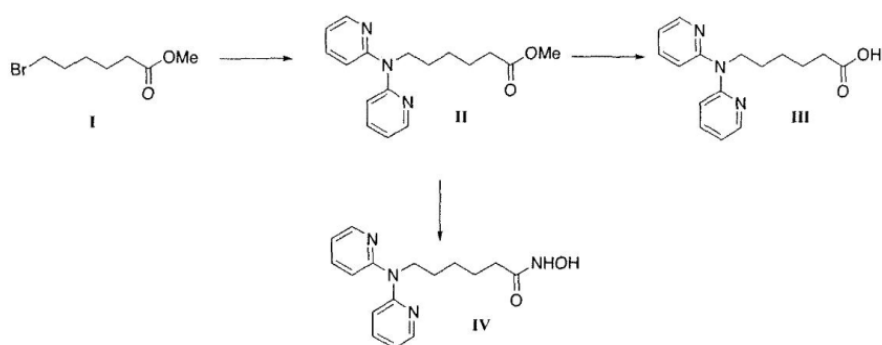
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,74 (dt, J=4,8Hz, 1,6Hz, 1H), 8,62 (dd, J=5,0, 1,1Hz, 1H), 7,80 (td, J=7,7, 1,7Hz, 1H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,61 (td, J=7,7, 1,8Hz, 1H), 7,44-7,55 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,01 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,89 (t, J=7,6Hz, 1H), 2,29 (t, J=7,2Hz, 2H), 2,20 (q, J=7,2Hz, 2H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,53-1,61 (m, 2H), 1,43-1,50 (m, 1H). PM: 282,34. LCMS (ES): encontrado 283,3 [MH]⁺.

Hidroxiamida de ácido 7,7-di-piridin-2-il-hept-6-enoico (V)

Se añadió HONH₂ (acuosa al 50 %, 0,3 ml) a IV (32 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,3 ml) y THF (0,3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 17 h, después de lo cual se añadieron salmuera (3 ml) y EtOAc (3 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x3 ml). A continuación, las fases orgánicas, se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (100:3 a 100:10) como eluyente para proporcionar V, un aceite incoloro (9,6 mg, 30 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,79 (d, J=5,5Hz, 1H), 8,68 (dd, J=5,3, 0,9Hz, 1H), 7,94-8,01 (m, 1H), 7,86 (td, J=7,8, 1,6Hz, 1H), 7,65-7,77 (m, 1H), 7,42-7,53 (m, 3H), 7,10 (t, J=7,5Hz, 1H), 2,12-2,35 (m, 3H), 1,54-1,76 (m, 4H), 1,35-1,53 (m, 1H). PM: 297,35. LCMS (ES): encontrado 298,0 [MH]⁺.

Ejemplo 2: 6-(Dipiridin-2-ilamino)-N-hidroxihexanamida



Metil éster de ácido 6-(di-piridin-2-il-amino)-hexanoico (II)

5 Se añadió NaH (112 mg, 2,92 mmol) a di-piridin-2-il-amina (500 mg, 2,92 mmol) en DMF (10 ml) en TA. Después de 10 min, se añadieron KI (485 mg, 2,92 mmol) y 6-bromohexanoato de etilo, I (0,464 ml, 2,92 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 21 h. A continuación, se añadieron salmuera (200 ml) y EtOAc (200 ml), se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (100:0,5 a 100:1) como eluyente para proporcionar II como un aceite incoloro (206 mg, 24 %).

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,35 (dd, J=2,5, 1,8Hz, 2H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,07 (d, J=9,2, 2H), 6,86 (dd, J=6,4, 5,6Hz, 2H), 4,15-4,21 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,29 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,61-1,77 (m, 4H), 1,34-1,45 (m, 2H). PM: 299,37. LCMS (ES): encontrado 300,3 [MH]⁺, 322,3 [MNa]⁺.

Ácido 6-(di-piridin-2-il-amino)-hexanoico (III)

15 Se añadió LiOH (12 mg, 0,50 mmol) en agua (0,3 ml) a II (33 mg, 0,11 mmol) en THF (0,8 ml) a TA. Después de 2 h, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2N y, a continuación, se vertió sobre salmuera (5 ml), y se añadió EtOAc (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x2 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y, a continuación, se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (100:1 a 100:4) como eluyente para proporcionar III como un aceite incoloro (18,1 mg, 58 %).

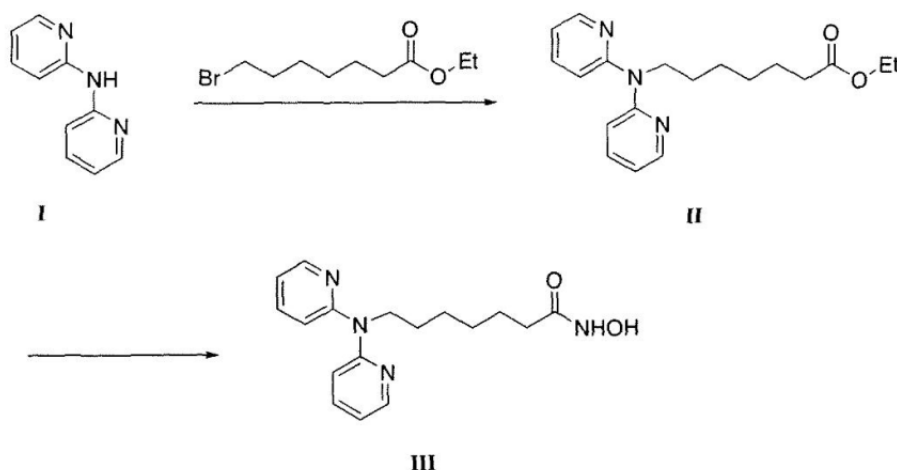
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,37 (ddd, J=5,0, 2,0, 0,7Hz, 2H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,06 (d, J=8,4, 2H), 6,88 (ddd, J=7,2, 5,1, 0,8Hz, 2H), 2,33 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,62-1,78 (m, 4H), 1,42 (quin, J=7,7Hz, 2H). PM: 285,34. LCMS (ES): encontrado 286,3 [MH]⁺, 284,3 [MH]⁻.

Hidroxiamida de ácido 6-(di-piridin-2-il-amino)-hexanoico (IV)

25 Se añadió HONH₂ (acuosa al 50 %, 0,3 ml) a II (32 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,3 ml) y THF (0,3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 17 h. Se añadieron salmuera (3 ml) y EtOAc (3 ml), las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x3 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, a continuación, se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (100:3 a 100:10) para proporcionar IV como un aceite incoloro (9,6 mg, 30 %)

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,37 (d, J=3,3Hz, 2H), 7,58 (t, J=7,5Hz, 2H), 7,06 (d, J=8,2Hz, 2H), 6,90-6,97 (m, 2H), 4,15 (t, J=7,5Hz, 2H), 2,12-2,24 (m, 2H), 1,61-1,78 (m, 4H), 1,34-1,45 (m, 2H). PM: 300,36. LCMS (ES): encontrado 301,2 [MH]⁺, 323,1 [MNa]⁺.

Ejemplo 3: 7-(Dipiridin-2-il-amino)-N-hidroxiheptanamida



Etil éster de ácido 7-(di-piridin-2-il-amino)-heptanoico (II)

Se añadió NaH (112 mg, 2,92 mmol) a di-piridil-2-il-amina, I, (500 mg, 2,92 mmol) en DMF (10 ml) en TA. Después de 10 min, se añadieron KI (727 mg, 4,38 mmol) y 7-bromoheptanoato de etilo (0,854 ml, 4,38 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h. Se añadieron Na₂S₂O₃ 0,1 M acuoso (100 ml) y EtOAc (100 ml), las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), a continuación, se secó sobre MgSO₄, se filtró y posteriormente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (90:10 a 75:25) para proporcionar II como un aceite incoloro (490 mg, 51 %).

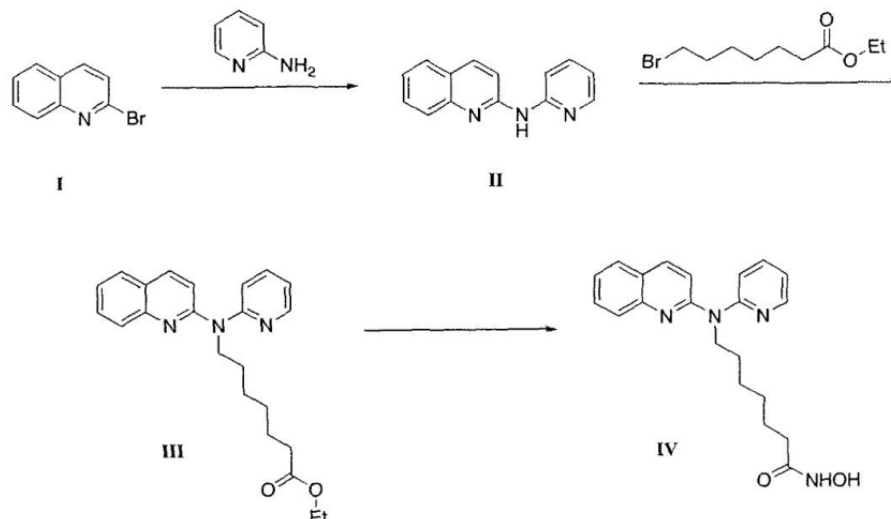
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,35 (dd, *J*=1,8, 5,3Hz, 2H), 7,52 (dt, *J*=2,0, 7,0Hz, 2H), 7,08 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 6,86 (dd, *J*=5,5, 7,0Hz, 2H), 4,18 (t, *J*=7,5Hz, 2H), 4,12 (q, *J*=7,0Hz, 2H), 2,27 (t, *J*=7,5Hz, 2H), 1,71 (td, *J*=7,0, 14,6Hz, 2H), 1,61 (td, *J*=7,3, 14,6Hz, 2H), 1,43-1,30 (m, 4H), 1,25 (t, *J*=7,0Hz, 3H). PM: 327,42. LCMS (ES): encontrado 327,9 [MH]⁺.

Hidroxiamida de ácido 7-(di-piridin-2-il-amino)-heptanoico (III)

Se añadió HONH₂ (acuosa al 50 %, 2 ml) a II (524 mg, 1,60 mmol) en DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 72 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x10 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:4 a 100:8) para proporcionar III como un aceite incoloro (425,79 mg, 85 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,35 (d, *J*=4,0Hz, 2H), 7,55 (t, *J*=7,3Hz, 2H), 7,05 (d, *J*=8,5Hz, 2H), 6,89 (t, *J*=5,5Hz, 2H), 4,16 (t, *J*=7,5Hz, 2H), 2,23-2,05 (m, 2H), 1,75-1,56 (m, *J*=7,0, 15,6Hz, 4H), 1,44-1,27 (m, 4H). PM: 314,38. LCMS (ES): encontrado 315,2 [MH]⁺.

Ejemplo 4: N-hidroxi-7-(piridin-2-il(quinolin-2-il)amino)heptanamida



Piridin-2-il-quinolin-2-il-amina (II)

5 2-Bromoquinolina, I (500 mg, 2,40 mmol), 2-aminopiridina (249 mg, 2,64 mmol), tBuOK (404 mg, 3,60 mmol), (\pm)-BINAP (6 mg, 0,01 mmol) y Pd₂(dba)₃ (5,5 mg, 0,006 mmol) se agitaron en tolueno (10 ml) a 90 °C bajo Ar(g) durante 21 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió sílice, seguido por la separación del disolvente bajo presión reducida. El material cargado seco resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:1 a 100:2) para proporcionar II como un aceite incoloro (344 mg, 45 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ _H: 8,40-8,26 (m, 2H), 8,03 (d, *J*=8,5Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,79-7,68 (m, 2H), 7,65 (t, *J*=7,5Hz, 1H), 7,38 (t, *J*=7,0Hz, 2H), 7,00-6,90 (m, 1H). PM: 221,26. LCMS (ES): encontrado 222,1 [MH]⁺.

10 *Etil éster de ácido 7-(piridin-2-il-quinolin-2-il-amino)-heptanoico (III)*

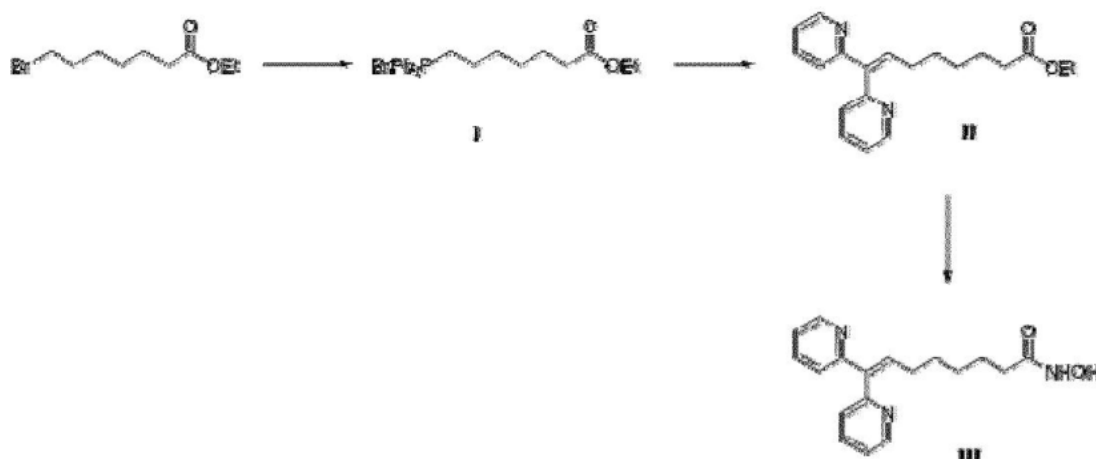
Se añadió NaH (35 mg, 0,91 mmol) a II (344 mg, 0,91 mmol) en DMF (5 ml) a TA. Después de 10 min, se añadieron KI (227 mg, 1,37 mmol) y 7-bromoheptanoato de etilo (0,267 ml, 1,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 19 h después de lo cual se añadieron Na₂S₂O₃ 0,1 M (50 ml) y EtOAc (50 ml); a continuación, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (90:10 a 85:15), para proporcionar III como un aceite incoloro (189 mg, 55 %).

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ _H: 8,41 (dd, *J*=1,5, 5,0Hz, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,67 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,36-7,31 (t, *J*=7,5, 7,5Hz, 1H), 7,19 (t, *J*=8,8Hz, 2H), 6,95 (dd, *J*=5,3, 6,8Hz, 1H), 4,35 (t, *J*=7,5Hz, 2H), 4,12 (q, *J*=7,4Hz, 2H), 2,28 (t, *J*=7,5Hz, 2H), 1,79 (quin, *J*=7,3Hz, 2H), 1,63 (quin, *J*=7,4Hz, 2H), 1,48-1,35 (m, 4H), 1,25 (t, *J*=7,0Hz, 3H). PM: 377,48. LCMS (ES): encontrado 378,2 [MH]⁺.

Hidroxiámina de ácido 7-(piridin-2-il-quinolin-2-il-amino)-heptanoico (IV)

25 Se añadió HONH₂ (acuosa al 50 %, 2 ml) a III (90 mg, 0,24 mmol) en DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x10 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:4) para producir IV como un aceite incoloro (66,43 mg, 76 %).

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ _H: 8,43 (dd, *J*=1,5, 5,0Hz, 1H), 7,99-7,92 (m, *J*=6,0Hz, 1H), 7,90 (t, *J*=9,0Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, *J*=7,0Hz, 7,0Hz, 2H), 7,37 (t, *J*=7,5Hz, 1H), 7,18 (d, *J*=8,5Hz, 1H), 7,12 (d, *J*=9,0Hz, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 4,36 (t, *J*=7,3Hz, 2H), 2,13 (t, *J*=7,3Hz, 2H), 1,77 (quin, *J*=7,4Hz, 2H), 1,63 (quin, *J*=7,0, 14,1Hz, 2H), 1,47-1,32 (m, 4H). PM: 364,44. LCMS (ES): encontrado 365,2 [MH]⁺.

Ejemplo 5: N-Hidroxi-8,8-di(piridin-2-il)oct-7-enamida (comparativo)*Bromuro de (6-etoxicarbonil-hexil)-trifenil-fosfonio (I)*

35 Se añadieron etil-7-bromoheptanoato (2,5 g, 10,54 mmol) y PPh₃ (2,764 g, 10,54 mmol) a acetonitrilo (50 ml) y la mezcla se agitó bajo Ar(g) a reflujo durante 18 h. El disolvente se separó posteriormente por evaporación bajo presión reducida, y el derivado de bromuro de fosfonio resultante I se secó bajo alto vacío.

PM: 499,42. LCMS (ES): encontrado 419,2 [MH]⁺.

Etil éster de ácido 8,8-di-piridin-2-il-oct-7-enoico (II)

Se añadió NaHMDS (10,01 ml, 10,01 mmol) como una solución en THF a bromuro de (6-etoxicarbonil-hexil)-trifenilfosfonio I (10,54 mmol) en THF (40 ml) a -78 °C bajo Ar(g). Después de 30 min, se añadió di-piridin-2-il-metanona (1,437 g, 7,81 mmol) en THF (5 ml); la reacción se agitó durante 2 h y, a continuación, se dejó calentar a TA.

- 5 Después de 17 h, se añadieron NH₄Cl acuoso saturado (250 ml) y EtOAc (150 ml); las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y, a continuación, se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:0,5 a 100:2) para proporcionar II como un aceite marrón claro (990 mg, 40 %).

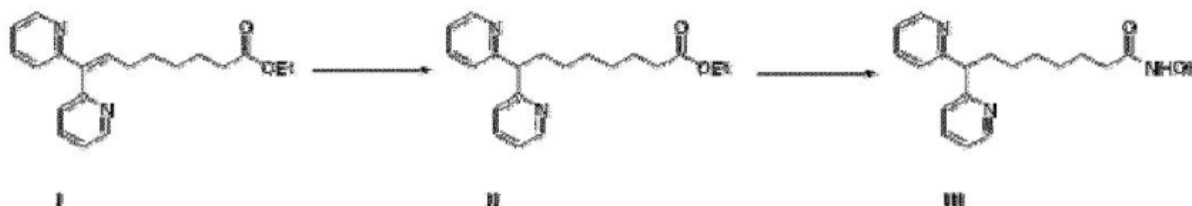
- 10 PM: 324,42. LCMS (ES): encontrado 325,2 [MH]⁺.

Hidroxiámina de ácido 8,8-di-piridin-2-il-oct-7-enoico (III)

Se añadió HONH₂ (acuosa al 50 %, 0,5 ml) a II (68 mg, 0,21 mmol) en MeOH (0,5 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 72 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y evaporó conjuntamente con tolueno (2x5 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:1 a 100:10) para proporcionar III como un aceite incoloro (12 mg, 18 %).

- 15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,71 (d, J=4,0Hz, 1H), 8,57 (d, J=4,5Hz, 1H), 7,80 (dt, J=1,3, 7,7Hz, 1H), 7,58 (dt, J=1,8, 7,7Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,16 (dd, J=5,0, 7,0Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,85 (t, J=7,5Hz, 1H), 2,21-2,08 (m, 4H), 1,61-1,44 (m, 4H), 1,34-1,25 (m, 2H). PM: 311,38. LCMS (ES): encontrado 312,1 [MH]⁺.

Ejemplo 6: N-Hidroxi-8,8-di(piridin-2-il)oct-7-enamida (comparativo)*8,8-bis(piridin-2-il)octanoato de etilo (II)*

Se añadieron NaBH₄ (43 mg, 1,14 mmol) y NiCl₂·6H₂O (135 mg, 0,57 mmol) a I (124 mg, 0,38 mmol, preparación de lo que se resumió anteriormente en el Ejemplo 5) en THF (4 ml) a 0 °C bajo Ar(g). Después de 2 h de agitación a 0 °C la reacción se paró cuidadosamente con HCl 1N (2 ml), a continuación, se neutralizó con NaHCO₃ saturado, y se añadió EtOAc (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y, a continuación, se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (20:80) para proporcionar II como un aceite incoloro (34 mg, 27 %).

- 25

- 30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,59-8,50 (m, 2H), 7,65 (t, J=7,5Hz, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 2H), 4,46-4,33 (m, 1H), 4,11 (q, J=7,0Hz, 2H), 2,29-2,22 (m, 4H), 1,57 (quin, J=7,5Hz, 2H), 1,39-1,31 (m, 2H), 1,30-1,19 (m, 5H). PM: 326,43. LCMS (ES): encontrado 327,2 [MH]⁺.

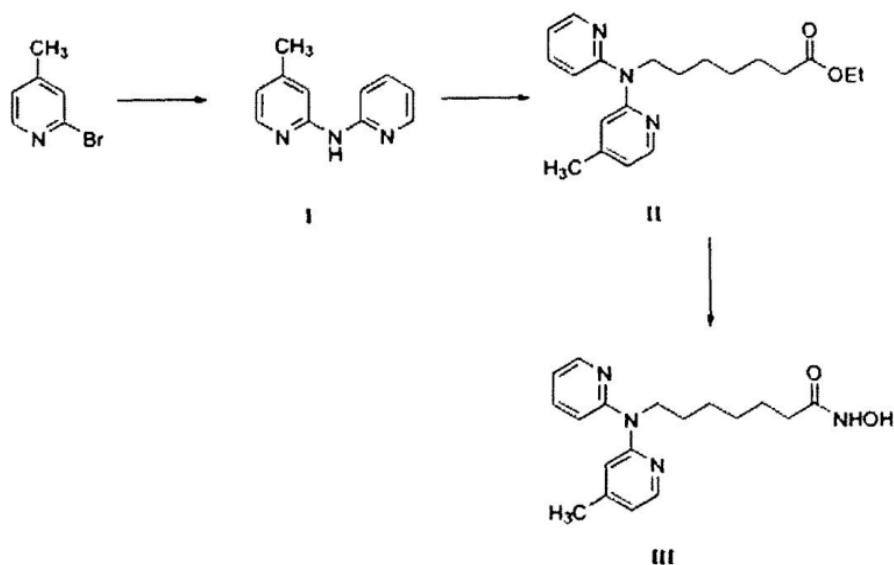
N-Hidroxi-8,8-di(piridin-2-il)oct-7-enamida (III)

Se añadió HONH₂ (acuosa al 50 %, 1 ml) a II (34 mg, 0,1 mmol) en MeOH (1 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x5 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo CH₂Cl₂/MeOH (100:3 a 100:5) para proporcionar III como un aceite incoloro (16 mg, 52 %).

- 35

- 40 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,55 (d, J=4,5Hz, 2H), 7,67 (dt, J=2,0, 7,5Hz, 2H), 7,45 (d, J=7,5Hz, 2H), 7,18 (ddd, J=1,0, 5,0, 7,5Hz, 2H), 4,45 (t, J=8,0Hz, 1H), 2,23 (quin, J=7,5Hz, 4H), 1,64 (quin, J=6,9Hz, 2H), 1,42-1,21 (m, 6H). PM: 313,39. LCMS (ES): encontrado 314,2 [MH]⁺.

Ejemplo 7: N-Hidroxi-7-((4-metilpiridin-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida



(4-Metil-piridín-2-il)-piridín-2-il-amina (I)

2-Bromo-4-metilpiridina (0,195 ml, 1,74 mmol), 2-aminopiridina (180 mg, 1,91 mmol), terc-butóxido de potasio (293 mg, 2,61 mmol), (\pm)-BINAP (4,3 mg, 6,96 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4 mg, 4,35 mmol) se agitaron en tolueno (2,5 ml) a 90 °C bajo Ar(g). Después de 17 h de agitación, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (2,5 ml) y se añadió sílice. El disolvente se separó bajo presión reducida y el material cargado seco resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:1 a 100:2) para proporcionar I como un sólido amarillo (249 mg, 77 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,27 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 8,12 (d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,85 (t, $J=6,3\text{Hz}$, 1H), 6,70 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 2,34 (s, 3H), PM: 185,23. LCMS (ES): encontrado 186,1 $[\text{MH}]^+$.

Etil éster de ácido 7-[(4-metil-piridín-2-il)-piridín-2-il-amino]-heptanoico (II)

Se añadió NaH (53 mg, 1,34 mmol) a I (249 mg, 1,34 mmol) en DMF (5 ml) a TA. Después de 10 min, se añadieron KI (335 mg, 2,02 mmol) y 7-bromoheptanoato de etilo (0,40 ml, 2,02 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 22 h. Se añadieron $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,1 M acuoso (50 ml) y EtOAc (50 ml), las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (90:10 a 75:25) para proporcionar II como un aceite incoloro (101 mg, 22 %).

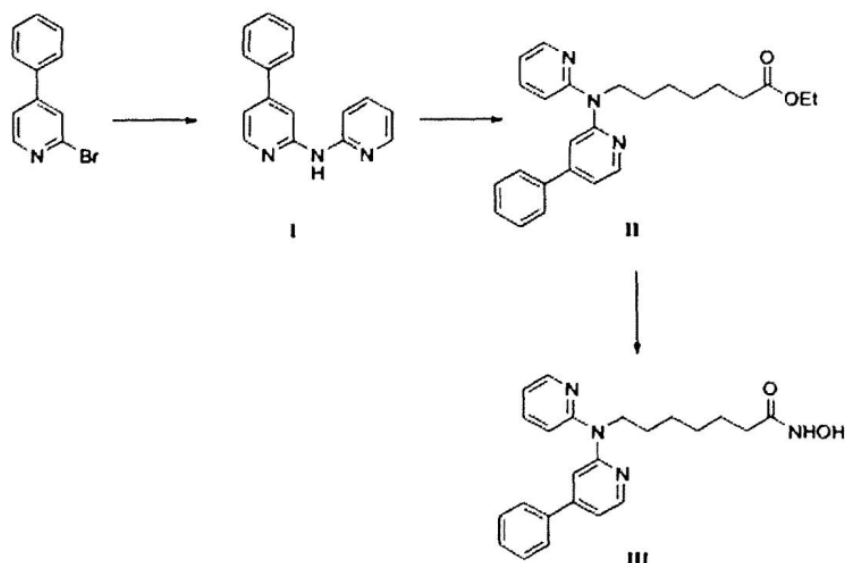
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,33 (dd, $J=1,8, 4,8\text{Hz}$, 1H), 8,21 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,02 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,82 (dd, $J=5,0, 7,0\text{Hz}$, 1H), 6,71 (d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 4,18-4,08 (m, 4H), 2,31-2,23 (m, 5H), 1,69 (quin, $J=7,3\text{Hz}$, 2H), 1,60 (quin, $J=7,3\text{Hz}$, 2H), 1,41-1,29 (m, 4H), 1,24 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H). PM: 341,25. LCMS (ES): encontrado 342,2 $[\text{MH}]^+$.

N-Hidroxi-7-((4-metilpiridín-2-il)(piridín-2-il)amino)heptanamida (III)

Se añadió HONH_2 (acuosa al 50 %, 2 ml) a II (101 mg, 0,3 mmol) en MeOH (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 72 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x5 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:3 a 100:7) para proporcionar III como un aceite incoloro (46 mg, 47 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,31 (dd, $J=1,5, 5,0\text{Hz}$, 1H), 8,20 (d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 6,98 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,83 (dd, $J=5,0, 7,0\text{Hz}$, 1H), 6,72 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 4,09 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 4H), 1,38-1,23 (m, 4H). PM: 328,41. LCMS (ES): encontrado 329,2 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 8: N-Hidroxi-7-((4-fenilpiridín-2-il)(piridín-2-il)amino)heptanamida



(4-Fenil-piridin-2-il)-piridin-2-il-amina (I)

2-Bromo-4-fenilpiridina (280 mg, 1,19 mmol), 2-aminopiridina (124 mg, 1,31 mmol), terc-butóxido de potasio (201 mg, 1,79 mmol), (\pm)-BINAP (3 mg, 0,05 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,7 mg, 0,03 mmol) se agitaron en tolueno (2,5 ml) a 90 °C bajo Ar(g). Después de 17 h de agitación, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (2,5 ml) y se añadió sílice. El disolvente se separó bajo presión reducida y el material cargado seco resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:2), para proporcionar I como un sólido amarillo (183 mg, 62 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,29 (d, $J=5,8\text{Hz}$, 2H), 7,91-7,78 (m, 1H), 7,72-7,58 (m, 4H), 7,54-7,39 (m, 3H), 7,12 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 6,94-6,85 (m, 1H). PM: 247,29. LCMS (ES): encontrado 248,1 $[\text{MH}]^+$.

Etil éster de ácido 7-[(4-fenil-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (II)

Se añadió NaH (29 mg, 0,73 mmol) a I (180 mg, 0,73 mmol) en DMF (7,5 ml) a TA. Después de 10 min, se añadieron KI (183 mg, 1,1 mmol) y 7-bromoheptanoato de etilo (0,21 ml, 1,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. Se añadieron $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,1 M acuoso (50 ml) y EtOAc (30 ml), las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (85:15 a 80:20) para proporcionar II como un aceite incoloro (169 mg, 57 %).

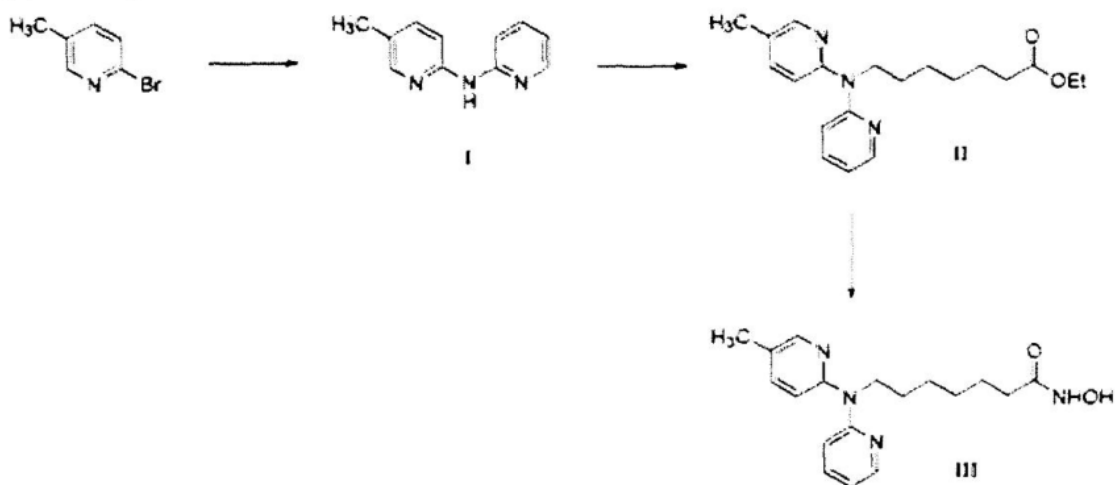
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,40 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 8,37 (dd, $J=1,0, 5,0\text{Hz}$, 1H), 7,59-7,50 (m, 3H), 7,48-7,37 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,13 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 7,09 (dd, $J=1,5, 5,0\text{Hz}$, 1H), 6,87 (dd, $J=5,0, 6,5\text{Hz}$, 1H), 4,23 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 4,11 (q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 2,27 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,75 (quin, $J=7,4\text{Hz}$, 2H), 1,61 (quin, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,44-1,31 (m, 4H), 1,24 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H). PM: 403,52. LCMS (ES): encontrado 404,2 $[\text{MH}]^+$.

N-Hidroxi-7-((4-fenilpiridin-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida (III)

Se añadió HONH_2 (acuosa al 50 %, 4 ml) a II (120 mg, 0,3 mmol) en MeOH (4 ml) y DMF (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (3x5 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:2 a 100:8) para proporcionar III como un aceite amarillo (28 mg, 23 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,38 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 8,36 (d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,61-7,48 (m, 3H), 7,47-7,35 (m, 3H), 7,23 (br. s., 1H), 7,14-7,03 (m, 2H), 6,88 (dd, $J=5,5, 6,5\text{Hz}$, 1H), 4,27-3,97 (m, 2H), 2,16-1,96 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,44-1,13 (m, 4H). PM: 390,48. LCMS (ES): encontrado 391,2 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 9: N-Hidroxi-7-((5-metilpiridin-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida



(5-Metilpiridin-2-il)-piridin-2-il-amina (I)

5 2-Bromo-5-metilpiridina (300 mg, 1,74 mmol), 2-aminopiridina (180 mg, 1,91 mmol), terc-butóxido de potasio (293 mg, 2,61 mmol), (\pm)-BINAP (4,3 mg, 0,07 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4 mg, 0,05 mmol) se agitaron en tolueno (4 ml) a 90 °C bajo Ar(g). Después de 17 h de agitación, la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (5 ml), y se añadió sílice. El disolvente se separó bajo presión reducida y el material cargado seco resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:2) para proporcionar I como un sólido amarillo (187 mg, 58 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,24 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,54-7,43 (m, 3H), 6,88-6,80 (m, 1H), 2,28 (s, 3H). PM: 185,23. LCMS (ES): encontrado 186,1 $[\text{MH}]^+$.

10 *Etil éster de ácido 7-[(5-metilpiridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (II)*

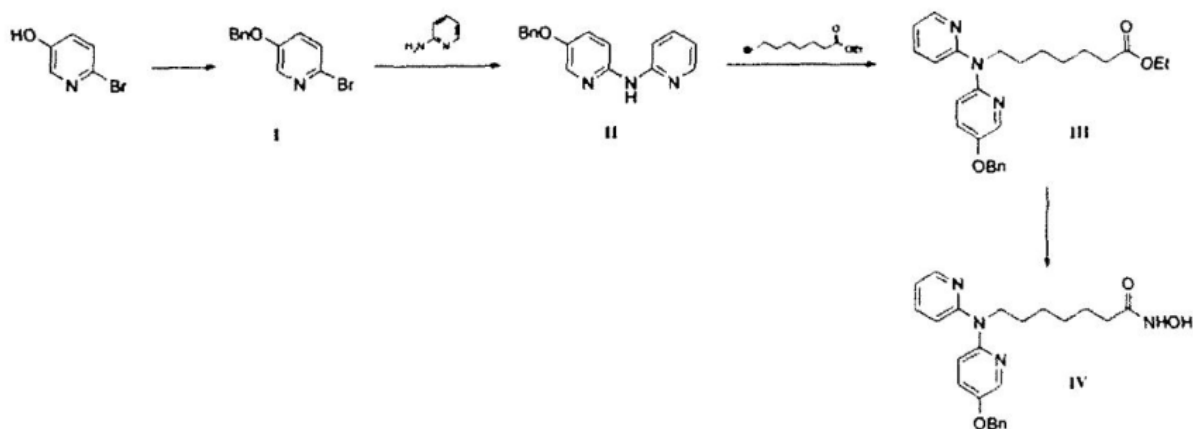
15 Se añadió NaH (38 mg, 1,0 mmol) a I (187 mg, 1,0 mmol) en DMF (7,5 ml) a TA. Después de 10 min, se añadieron KI (250 mg, 1,5 mmol) y 7-bromoheptanoato de etilo (0,29 ml, 1,5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 17 h. Se añadieron $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,1 M acuoso (30 ml) y EtOAc (25 ml), las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). A continuación, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:1) para proporcionar II como un aceite incoloro (236 mg, 70 %). PM: 341,45. LCM (ES): encontrado 342,2 $[\text{MH}]^+$.

N-Hidroxi-7-((5-metilpiridin-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida (III)

20 Se añadió HONH_2 (acuosa al 50 %, 1 ml) a II (50 mg, 0,15 mmol) en MeOH (1 ml) y DMF (0,5 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 72 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (3x5 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:2 a 100:8) para proporcionar III como un aceite marrón claro (37 mg, 75 %).

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 8,20 (br. s., 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,41 (dd, $J=1,5, 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,03 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 6,89 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 6,78 (dd, $J=5,3, 6,8\text{Hz}$, 1H), 4,16-4,03 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,16-2,00 (m, 2H), 1,80-1,52 (m, $J=7,0, 10,5\text{Hz}$, 4H), 1,42-1,23 (m, 4H). PM: 328,41. LCMS (ES): encontrado 329,2 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 10: 7-((5-(Benciloxi)piridin-2-il)(piridin-2-il)amino)-N-hidroxiheptanamida



5-Benciloxi-2-bromo-piridina (I)

Se añadió 2-bromo-5-hidroxipiridina (347 mg, 2 mmol) en DMF (3 ml) gota a gota durante un periodo de 10 min a una suspensión de NaH (88 mg, 2,3 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C bajo Ar(g). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min, después de lo cual se enfrió de nuevo a 0 °C, y se añadió bromuro de bencilo (0,25 ml, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2,5 h, después de lo cual se vertió sobre salmuera (20 ml) y se añadió EtOAc (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/EtOAc (95:5 a 90:10) para proporcionar I como un aceite incoloro (380 mg, 72 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,14 (d, J=3,5Hz, 1H), 7,46-7,29 (m, 6H), 7,16 (dd, J=3,3, 8,8Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), PM: 264,12. LCMS (ES): encontrado 265,0 [MH]⁺.

(5-Benciloxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amina (II)

El compuesto I (370 mg, 1,40 mmol), 2-aminopiridina (145 mg, 1,54 mmol), tBuOK (235 mg, 2,10 mmol), (±)-BINAP (35 mg, 0,01 mmol) y Pd₂(dba)₃ (32 mg, 0,006 mmol) se agitaron en tolueno (5 ml) a 90 °C bajo Ar(g) durante 17 h. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (5 ml), y se añadió sílice seguido por la separación del disolvente bajo presión reducida. El material cargado seco resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (60:40 a 50:50) para proporcionar II como un aceite incoloro (355 mg, 91 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,22 (dd, J=1,8, 4,8Hz, 1H), 8,03 (d, J=3,5Hz, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,46-7,28 (m, 7H), 6,81 (dd, J=5,0, 7,0Hz, 1H), 5,09 (s, 2H). PM: 277,32. LCMS (ES): encontrado 278,1 [MH]⁺.

Étil éster de ácido 7-[(5-benciloxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (III)

Se añadió NaH (48 mg, 1,26 mmol) a II (350 mg, 1,26 mmol) en DMF (6 ml) a TA. Después de 10 min, se añadieron KI (314 mg, 1,89 mmol) y 7-bromoheptanoato de etilo (0,370 ml, 1,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h 30 después de lo cual se añadieron Na₂S₂O₃ 0,1 M (50 ml) y EtOAc (50 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (80:20 a 70:30) para proporcionar III como un aceite incoloro (308 mg, 56 %).

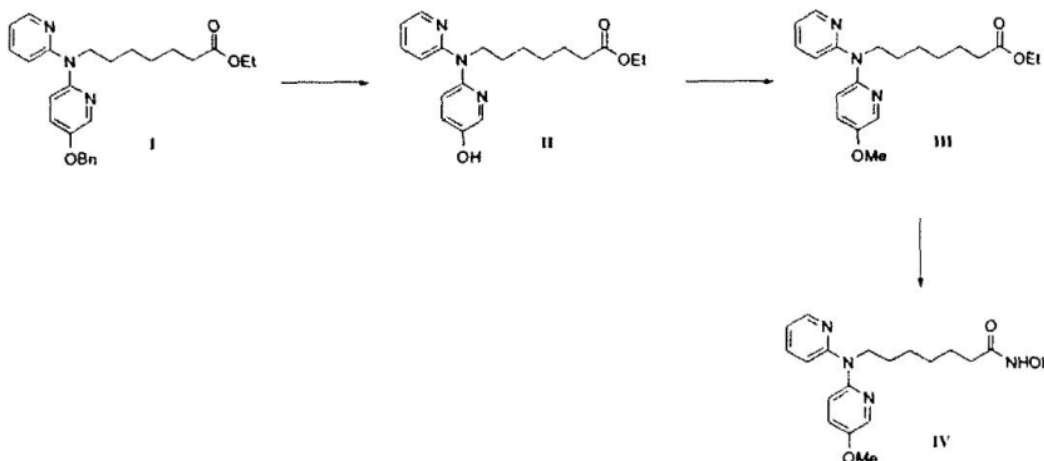
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,25 (dd, J=1,5, 5,0Hz, 1H), 8,19 (d, J=3,0Hz, 1H), 7,47-7,33 (m, 6H), 7,26 (dd, J=3,0, 8,5Hz, 1H), 7,13 (d, J=9,0Hz, 1H), 6,77 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,71 (dd, J=5,3, 6,8Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,16-4,04 (m, 4H), 2,27 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,61 (quin, J=7,5Hz, 2H), 1,42-1,29 (m, 4H), 1,25 (t, J=7,0Hz, 3H). PM: 433,54. LCMS (ES): encontrado 434,2 [MH]⁺.

7-((5-Benciloxi)piridin-2-il)(piridin-2-il)amino)-N-hidroxiheptanamida (IV)

Se añadió HONH₂ (acuosa al 50 %, 0,5 ml) a III (26 mg, 0,006 mmol) en DMF (0,2 ml) y MeOH (0,5 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 72 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x10 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:4 a 100:8) para proporcionar IV como un aceite incoloro (18,66 mg, 74 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,29-8,23 (m, 1H), 8,22-8,17 (m, 1H), 7,49-7,33 (m, 6H), 7,29 (dd, $J=1,8, 8,8\text{Hz}$, 1H), 7,12 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 6,78-6,69 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,15-4,01 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 4H), 1,43-1,30 (m, 4H). PM: 420,50. LCMS (ES): encontrado 421,2 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 11: N-Hidroxi-7-((5-metoxipiridin-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida



5

Etil éster de ácido 7-[(5-hidroxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (II)

Pd(OH)₂ (42 mg, 0,06 mmol), 1,4-ciclohexadieno (0,112 ml, 1,2 mmol) y I (105 mg, 0,24 mmol, preparación de lo que se resumió anteriormente en el Ejemplo 10) se agitaron en EtOH_{abs} (5 ml) a 80 °C durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de sílice y posteriormente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (60:40 a 40:60) para proporcionar II como un aceite incoloro (75 mg, 91 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,17 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,99 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 6,75-6,69 (m, 2H), 4,12 (q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 3,95 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 2,26 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,66 (quin, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,58 (quin, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,39-1,28 (m, 4H), 1,25 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H). PM: 343,42. LCMS (ES): encontrado 344,1 $[\text{MH}]^+$.

15

Etil éster de ácido 7-[(5-metoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (III)

Se añadió K_2CO_3 (12 mg, 0,087 mmol) al compuesto II (20 mg, 0,058 mmol) en DMF (2 ml) a TA bajo Ar(g). Después de 15 min, se añadió CH_3I (0,004 ml, 0,058 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 3h 30. Se añadieron salmuera (15 ml) y EtOAc (15 ml), a continuación, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (80:20 a 70:30) para proporcionar III como un aceite incoloro (11,65 mg, 56 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,28 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 8,17 (d, $J=2,5\text{Hz}$, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,15 (d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H), 6,78-6,73 (m, 1H), 6,71 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 4,11 (q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,26 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,70 (quin, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,60 (quin, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,45-1,30 (m, 4H), 1,25 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H) PM: 357,45. LCMS (ES): encontrado 358,1 $[\text{MH}]^+$.

25

Hidroxilamida de ácido 7-[(5-metoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (IV)

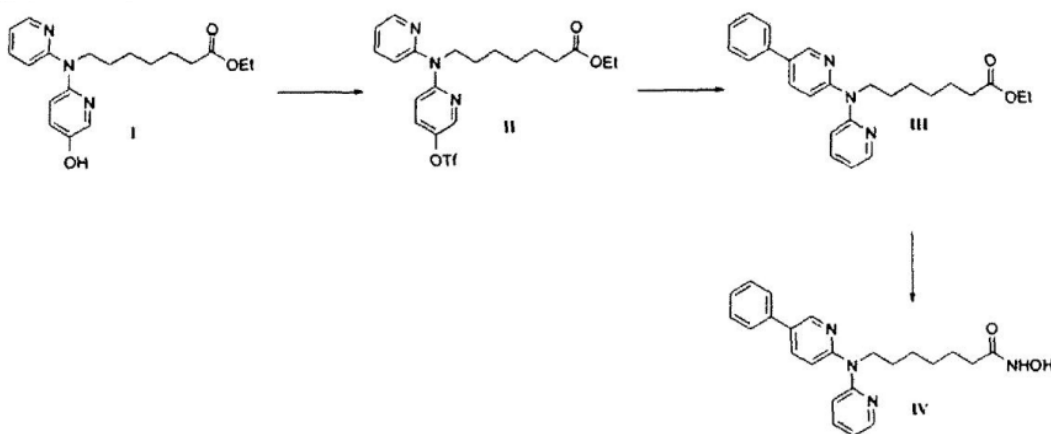
Se añadió HONH_2 (acuosa al 50 %, 2 ml) a III (11,65 mg, 0,033 mmol) en DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 28 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x10 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:4 a 100:6) para proporcionar IV como un aceite incoloro (6,76 mg, 60 %).

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,23 (dd, $J=1,8, 5,3\text{Hz}$, 1H), 8,13 (d, $J=3,5\text{Hz}$, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,23 (dd, $J=3,0, 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,12 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 6,74-6,66 (m, 2H), 4,05 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,12 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 1,69-1,54 (m, 4H), 1,39-1,30 (m, $J=3,5\text{Hz}$, 4H). PM: 344,41. LCMS (ES): encontrado 345,1 $[\text{MH}]^+$.

35

Ejemplo 12: N-Hidroxi-7-((5-fenilpiridin-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida



Etil éster de ácido 7-[[5-(trifluorometanosulfonilo)piridin-2-il]-amino]-heptanoico (II)

Se añadieron TEA (27 μ l, 0,2 mmol) y N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (50 mg, 0,14 mmol) a I (44 mg, 0,13 mmol), preparación de lo que se resumió anteriormente en el Ejemplo 11) en CH_2Cl_2 (2 ml) a TA bajo Ar(g). Después de 17 h de agitación, la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (95:5 a 75:25) para proporcionar II como un aceite incoloro (53 mg, 86 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,44-8,39 (m, 1H), 8,23 (d, $J=2,9\text{Hz}$, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,18 (d, $J=8,1\text{Hz}$, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 4,20-4,04 (m, 4H), 2,28 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 2H), 1,75-1,54 (m, 4H), 1,36 (td, $J=3,5, 7,2\text{Hz}$, 4H), 1,25 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ_{F} = -72,7. PM: 475,48. LCMS (ES): encontrado 476,1 $[\text{MH}]^+$.

Etil éster de ácido 7-[[5-fenil-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico (III)

El Compuesto II (22 mg, 0,046 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,6 mg, 0,0014 mmol), ácido fenilborónico (11,2 mg, 0,092 mmol) y carbonato de potasio (9,5 mg, 0,07 mmol) se agitaron en tolueno (2 ml) a 90 °C en un tubo sellado durante 20 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (90:10 a 70:30) para proporcionar 16 mg de III en mezcla con el material de partida.

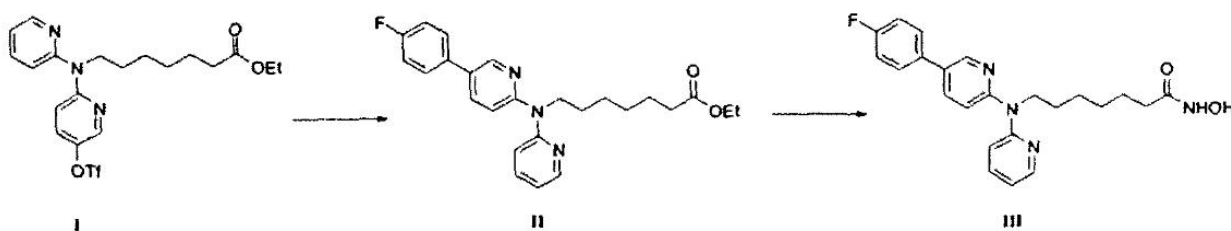
PM: 403,52. LCMS (ES): encontrado 404,2 $[\text{MH}]^+$.

Hidroxiámina de ácido 7-[[5-fenil-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico (IV)

Se añadió HONH_2 (acuosa al 50 %, 2 ml) al lote bruto de III (16 mg) en DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 72 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x3 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:8 a 100:10) para proporcionar IV como un aceite incoloro (1,36 mg, 7 % durante dos etapas).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,61 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 8,39 (d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 7,80 (dd, $J=2,0, 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,47 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,15 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 7,12 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 4,23 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 2,24-2,15 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,48-1,31 (m, 4H). PM: 390,48. LCMS (ES): encontrado 391,1 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 13: 7-[[5-(4-fluorofenil)piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-N-hidroxiheptanamida



Etil éster de ácido 7-[[5-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico (II)

El compuesto I (13 mg, 0,027 mmol, preparación de lo que se resumió anteriormente en el Ejemplo 12), Pd(PPh₃)₄ (3,5 mg, 0,003 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (7,6 mg, 0,055 mmol) y carbonato de potasio (15 mg, 0,108 mmol) se agitaron en tolueno (1,5 ml) y agua (0,7 ml) a 120 °C bajo irradiación de microondas (300 W) durante 20 min. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3x5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (90:10 a 85:15) para proporcionar II como un aceite incoloro (2,5 mg, 22 %).

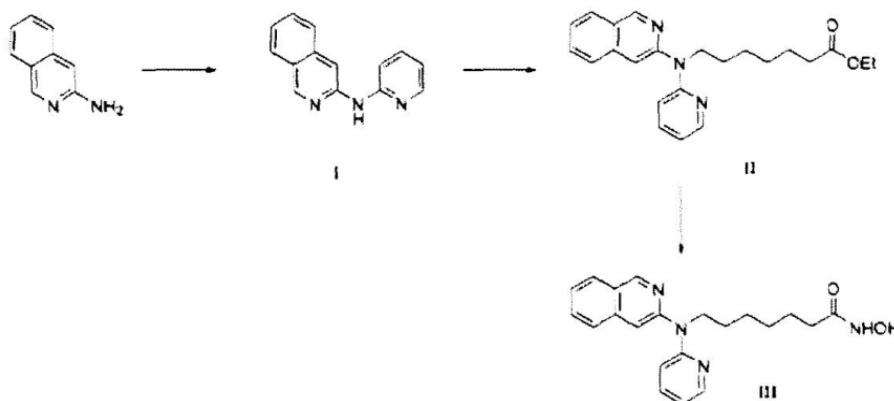
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,54 (d, J=2,2Hz, 1H), 8,38 (dd, J=1,3, 4,9Hz, 1H), 7,70 (dd, J=2,4, 8,6Hz, 1H), 7,62-7,45 (m, 3H), 7,20-7,07 (m, 4H), 6,91 (dd, J=5,3, 6,8Hz, 1H), 4,27-4,19 (m, 2H), 4,12 (q, J=7,3Hz, 2H), 2,28 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,46-1,31 (m, 4H), 1,25 (t, J=7,1Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃). ¹⁹F = -115,7. PM: 421,51. LCMS (ES): encontrado 422,2 [MH]⁺.

7-((5-(4-Fluorofenil)piridin-2-il)(piridin-2-il)amino)-N-hidroxiheptanamida (III)

Se añadió HONH₂ (acuosa al 50 %, 0,5 ml) a II (2,5 mg, 0,006 mmol) en DMF (0,2 ml) y MeOH (0,5 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 72 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x2 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:6) para proporcionar III como un aceite incoloro (1,63 mg, 70 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,56 (d, J=2,5Hz, 1H), 8,41-8,36 (m, 1H), 7,74 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,62 (t, J=6,3Hz, 1H), 7,53 (dd, J=5,3, 8,3Hz, 2H), 7,19-7,08 (m, 4H), 6,98-6,92 (m, J=4,0Hz, 1H), 4,23 (t, J=7,0Hz, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H), 1,82-1,59 (m, 4H), 1,47-1,29 (m, 4H). PM: 408,47. LCMS (ES): encontrado 409,2 [MH]⁺.

Ejemplo 14: Hidroxiamida de ácido 7-(isoquinolin-3-il-piridin-2-il-amino)-heptanoico



Isoquinolin-3-il-piridin-2-il-amina (I)

2-Amino-isoquinolina (301 mg, 2,09 mmol), 2-bromopiridina (181 µl, 1,90 mmol), tBuOK (320 mg, 2,55 mmol), (±)-BINAP (47 mg, 0,08 mmol) y Pd₂(dba)₃ (43 mg, 0,05 mmol) se agitaron en tolueno (3 ml) a 90 °C bajo Ar(g) durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se añadió sílice seguido por la separación del disolvente bajo presión reducida. El material cargado seco resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (80:20 a 70:30) para proporcionar I como un sólido blanco (252 mg, 60 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,99 (s, 1H), 8,34 (d, J=4,0Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,67-7,55 (m, 2H), 7,39 (t, J=7,5Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,5Hz, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), PM: 221,26. LCMS (ES): encontrado 222,1 [MH]⁺.

Etil éster de ácido 7-(isoquinolin-3-il-piridin-2-il-amino)-heptanoico (II)

Se añadió NaH (44 mg, 1,13 mmol) a I (250 mg, 1,13 mmol) en DMF (6 ml) a TA. Después de 10 min, se añadieron KI (282 mg, 1,70 mmol) y 7-bromoheptanoato de etilo (0,330 ml, 1,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h después de lo cual se añadieron Na₂S₂O₃ 0,1 M (50 ml) y EtOAc (50 ml), las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (90:10 a 80:20) para proporcionar II como un aceite incoloro (221 mg, 52 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 9,13 (s, 1H), 8,36-8,29 (m, 1H), 7,92 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,61 (t, J=7,3Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 3H), 6,93 (d, J=8,5Hz, 1H), 6,77 (dd, J=5,5, 6,5Hz, 1H), 4,25 (t, J=7,5Hz, 2H), 4,11 (q,

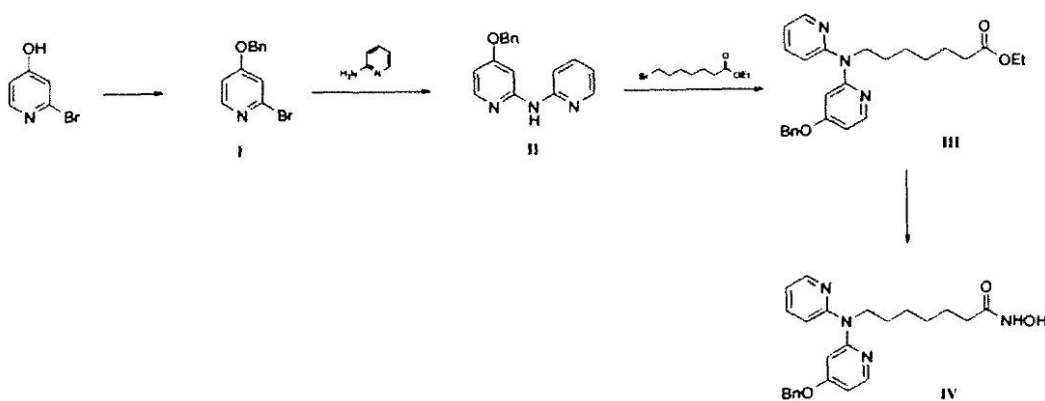
$J=7,0\text{Hz}$, 2H), 2,26 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 2H), 1,46-1,30 (m, 4H), 1,24 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H). PM: 377,48. LCMS (ES): encontrado 378,2 $[\text{MH}]^+$.

Hidroxiamida de ácido 7-(isoquinolin-3-il-piridin-2-il-amino)-heptanoico (III)

5 Se añadió HONH_2 (acuosa al 50 %, 1 ml) a II (40 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,5 ml) y MeOH (1 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 72 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x2 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:3 a 100:8) para proporcionar III como un aceite incoloro (19 mg, 54 %).

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 9,15 (s, 1H), 8,32 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 7,95 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,72 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 7,65 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,54-7,42 (m, 3H), 6,85 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 6,80 (dd, $J=5,5$, 7,0Hz, 1H), 4,24 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 2,16 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 1,73 (quin, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 1,64 (quin, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 1,47-1,29 (m, 4H). PM: 364,44. LCMS (ES): encontrado 365,1 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 15: Hidroxiamida de ácido 7-[(4-benciloxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico



15 *4-Benciloxi-2-bromo-piridina (I)*

Se añadió NaH (761 mg, 19,83 mmol) gota a gota a 2-bromo-4-hidroxipiridina (3 g, 17,24 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C bajo Ar(g). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min después de lo cual se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió bromuro de bencilo (2,15 ml, 18,10 mmol). La reacción se agitó a TA durante 4 h, después de lo cual se vertieron sobre salmuera (200 ml) y EtOAc (200 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y posteriormente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (90:10 a 80:20) para proporcionar I como un sólido blanco (2,331 mg, 51 %).

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,05 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 7,31-7,20 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 6,95 (d, $J=2,5\text{Hz}$, 1H), 6,71 (dd, $J=2,5$, 6,0Hz, 1H), 4,97 (s, 2H). PM: 264,12. LCMS (ES): encontrado 265,9 $[\text{MH}]^+$.

25 *(4-Benciloxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amina (II)*

El Compuesto I (2,325 mg, 8,80 mmol), 2-aminopiridina (911 mg, 9,68 mmol), tBuOK (1,481 g, 13,20 mmol), (\pm)-BINAP (219 mg, 0,35 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (201 mg, 0,22 mmol) se agitaron en tolueno (35 ml) a 90 °C bajo Ar(g) durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y se añadió sílice seguido por la separación del disolvente bajo presión reducida. El material cargado seco resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (60:40 a 50:50) para proporcionar II como un aceite amarillo (1,773 mg, 73 %).

30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,26 (dd, $J=1,5$, 5,0Hz, 1H), 8,08-7,96 (m, 1H), 7,61 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 7,51-7,32 (m, 7H), 6,88 (t, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 6,54 (dd, $J=2,0$, 6,0Hz, 1H), 5,17 (s, 2H). PM: 277,32. LCMS (ES): encontrado 278,1 $[\text{MH}]^+$.

35 *Etil éster de ácido 7-[(4-benciloxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (III)*

Se añadió NaH (245 mg, 6,38 mmol) a II (1,77 mg, 6,38 mmol) en DMF (25 ml) a TA. Después de 15 min, se añadieron KI (1,588 g, 9,57 mmol) y 7-bromoheptanoato de etilo (1,86 ml, 9,57 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 17 h. Se añadieron $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,1 M acuoso (100 ml) y EtOAc (100 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y posteriormente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (90:10 a 70:30) para proporcionar III como un aceite amarillo (1,321 g, 48 %).

40

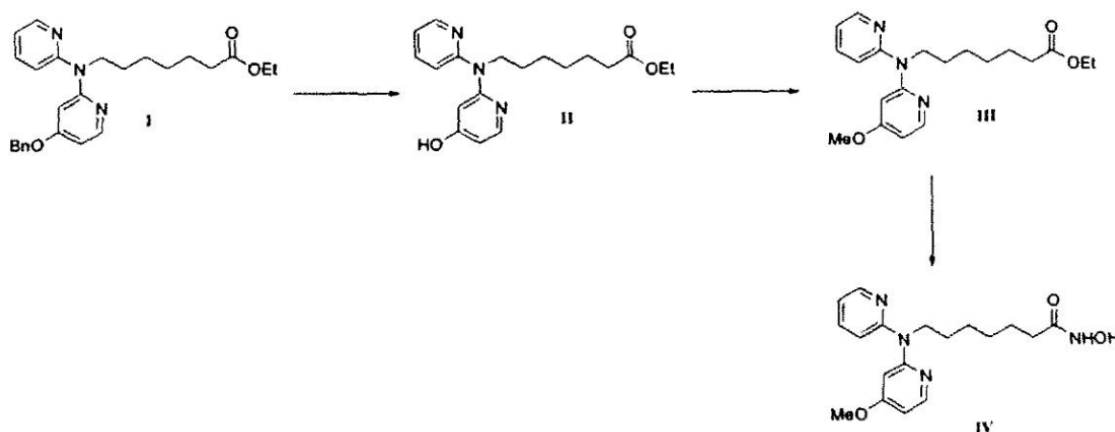
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,34 (dd, $J=2,0$, 5,0Hz, 1H), 8,18 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 7,01 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J=5,3$, 6,8Hz, 1H), 6,60 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J=2,3$, 5,8Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,18-4,05 (m, 4H), 2,26 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,72-1,55 (m, 4H), 1,41-1,30 (m, 4H), 1,25 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). PM: 433,54. LCMS (ES): encontrado 434,2 $[\text{MH}]^+$.

5 **Hidroxiamida de ácido 7[(4-benciloxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (IV)**

Se añadió HONH_2 (acuosa al 50 %, 1 ml) a III (47 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,2 ml) y MeOH (0,5 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 72 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x2 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:5) para proporcionar IV como un aceite incoloro (19 mg, 41 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,35 (dd, $J=1,5$, 5,0Hz, 1H), 8,18 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 6,99 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J=5,0$, 7,0Hz, 1H), 6,57 (dd, $J=2,3$, 5,8Hz, 1H), 6,54 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,12 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,14 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 1,70-1,59 (m, 4H), 1,41-1,26 (m, 4H). PM: 420,50. LCMS (ES): encontrado 421,2 $[\text{MH}]^+$.

15 **Ejemplo 16: Hidroxiamida de ácido 7-[(4-metoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico**



Etil éster de ácido 7-[(4-hidroxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (II)

$\text{Pd}(\text{OH})_2$ (515 mg, 0,72 mmol), 1,4-ciclohexadieno (1,37 ml, 14,69 mmol) y el compuesto I (1,274 g, 2,94 mmol, preparado usando el método resumido anteriormente en el Ejemplo 15) se agitaron en EtOH_{abs} (25 ml) a 80 °C durante 2,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de sílice y posteriormente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:3 a 100:10) para proporcionar II como un aceite incoloro (728 mg, 72 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,30 (dd, $J=1,5$, 5,0Hz, 1H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,59 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J=5,3$, 6,8Hz, 1H), 6,40 (dd, $J=2,0$, 6,5Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,13 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,89 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,30 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,79 (quin, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,64 (quin, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,46-1,32 (m, 4H), 1,27 (t, $J=7,5$ Hz, 3H). PM: 343,42. LCMS (ES): encontrado 344,1 $[\text{MH}]^+$.

Etil éster de ácido 7-[(4-metoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (III)

Se añadió K_2CO_3 (15 mg, 0,11 mmol) a II (25 mg, 0,073 mmol) en DMF (2 ml) a TA bajo $\text{Ar}(\text{g})$. Después de 15 min, se añadió CH_3I (5 μl , 0,073 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 22 h. Se añadieron salmuera (30 ml) y EtOAc (30 ml), a continuación, se separaron las fases, y la fase orgánica se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/ EtOAc (60:40) para proporcionar III como un aceite incoloro (10 mg, 40 %).

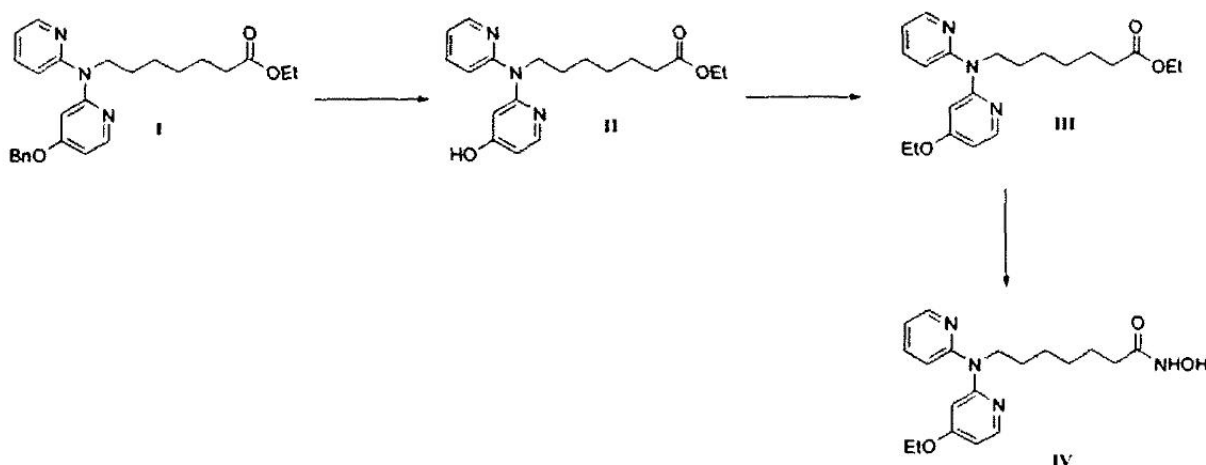
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,37 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,93-6,84 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,48 (dd, $J=2,3$, 5,8Hz, 1H), 4,17 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 4,12 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,27 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,70 (quin, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,60 (quin, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,42-1,31 (m, 4H), 1,25 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). PM: 357,45. LCMS (ES): encontrado 358,2 $[\text{MH}]^+$.

Hidroxiamida de ácido 7-[(4-metoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (IV)

5 Se añadió HONH₂ (acuosa al 50 %, 2 ml) a III (10 mg, 0,028 mmol) en DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 17 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x2 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:3 a 100:10) para proporcionar IV como un aceite incoloro (8 mg, 84 %).

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ_H: 8,26 (dd, J=2,0, 5,0Hz, 1H), 8,09 (d, J=6,0Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,05 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,65 (dd, J=2,5, 6,0Hz, 1H), 6,58 (d, J=2,0Hz, 1H), 4,07 (t, J=7,5Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,06 (t, J=7,0Hz, 2H), 1,66 (quin, J=8,0Hz, 2H), 1,57 (quin, J=7,0Hz, 2H), 1,41-1,30 (m, 4H). PM: 344,41. LCMS (ES): encontrado 345,1 [MH]⁺.

10 Ejemplo 17: Hidroxiamida de ácido 7-[(4-etoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico



Etil éster de ácido 7-[(4-hidroxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (II)

15 Pd(OH)₂ (515 mg, 0,72 mmol), 1,4-ciclohexadieno (1,37 ml, 14,69 mmol) y el compuesto I (1,274 g, 2,94 mmol, preparado usando el método anteriormente resumido en el Ejemplo 15) se agitaron en EtOH_{abs} (25 ml) a 80 °C durante 2,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de sílice y posteriormente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:3 a 100:10) para proporcionar II como un aceite incoloro (728 mg, 72 %).

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,30 (dd, J=1,5, 5,0Hz, 1H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,59 (d, J=7,0Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,5Hz, 1H), 6,98 (dd, J=5,3, 6,8Hz, 1H), 6,40 (dd, J=2,0, 6,5Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,13 (q, J=7,2Hz, 2H), 3,89 (t, J=7,5Hz, 2H), 2,30 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,79 (quin, J=7,5Hz, 2H), 1,64 (quin, J=7,2Hz, 2H), 1,46-1,32 (m, 4H), 1,27 (t, J=7,5Hz, 3H). PM: 343,42. LCMS (ES): encontrado 344,1 [MH]⁺.

Etil éster de ácido 7-[(4-etoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (III)

25 Se añadió K₂CO₃ (21 mg, 0,15 mmol) a II (31 mg, 0,10 mmol) en DMF (2 ml) a TA bajo Ar(g). Después de 15 min, se añadió yodoetano (9 µl, 0,11 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 26 h. Se añadieron salmuera (50 ml) y EtOAc (25 ml) y, a continuación, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (60:40) para proporcionar III como un aceite incoloro (16 mg, 43 %).

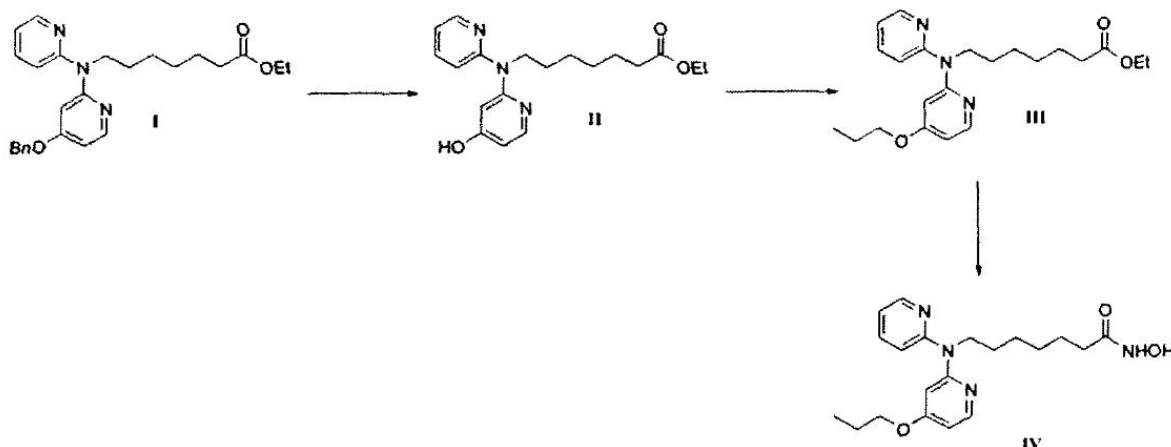
30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,34 (dd, J=1,8, 5,3Hz, 1H), 8,17 (d, J=5,5Hz, 1H), 7,55-7,43 (m, 1H), 7,07 (d, J=8,5Hz, 1H), 6,84 (dd, J=4,8, 7,3Hz, 1H), 6,54 (d, J=2,0Hz, 1H), 6,45 (dd, J=2,3, 5,8Hz, 1H), 4,14 (t, J=7,5Hz, 2H), 4,12 (q, J=7,0Hz, 2H), 4,01 (q, J=7,0Hz, 2H), 2,26 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,69 (quin, J=7,5Hz, 2H), 1,60 (quin, J=7,3Hz, 2H), 1,41 (t, J=7,0Hz, 3H), 1,37-1,30 (m, 4H), 1,25 (t, J=7,3Hz, 3H). PM: 371,47. LCMS (ES): encontrado 372,2 [MH]⁺.

Hidroxiamida de ácido 7-[(4-etoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (IV)

35 Se añadió HONH₂ (acuosa al 50 %, 2 ml) a III (16 mg, 0,045 mmol) en DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 17 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x2 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:3 a 100:8) para proporcionar IV como un aceite incoloro (12 mg, 75 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,33 (dd, $J=1,8, 5,3\text{Hz}$, 1H), 8,16 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,02 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,85 (dd, $J=5,0, 6,5\text{Hz}$, 1H), 6,51 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 6,48 (dd, $J=2,0, 5,5\text{Hz}$, 1H), 4,10 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 4,01 (q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 2,10 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 1,72-1,53 (m, 4H), 1,40 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H), 1,36-1,25 (m, 4H). PM: 358,43. LCMS (ES): encontrado 359,1 $[\text{MH}]^+$.

5 Ejemplo 18: Hidroxiamida de ácido 7-[(4-propoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico



Etil éster de ácido 7-[(4-hidroxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (II)

10 Pd(OH)₂ (515 mg, 0,72 mmol), 1,4-ciclohexadieno (1,37 ml, 14,69 mmol) y I (1,274 g, 2,94 mmol, preparado usando el método anteriormente resumido en el Ejemplo 15) se agitaron en EtOH_{abs} (25 ml) a 80 °C durante 2,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de sílice y posteriormente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:3 a 100:10) para proporcionar II como un aceite incoloro (728 mg, 72 %).

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,30 (dd, $J=1,5, 5,0\text{Hz}$, 1H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,59 (d, $J=7,0\text{Hz}$, 1H), 7,03 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 6,98 (dd, $J=5,3, 6,8\text{Hz}$, 1H), 6,40 (dd, $J=2,0, 6,5\text{Hz}$, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,13 (q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 3,89 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 2,30 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,79 (quin, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,64 (quin, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 1,46-1,32 (m, 4H), 1,27 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H). PM: 343,42. LCMS (ES): encontrado 344,1 $[\text{MH}]^+$.

Etil éster de ácido 7-[(4-propoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (III)

20 Se añadió K₂CO₃ (21 mg, 0,15 mmol) a II (31 mg, 0,10 mmol) en DMF (2 ml) a TA bajo Ar(g). Después de 15 min, se añadió yodopropano (11 μl , 0,11 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 17 h. Se añadieron salmuera (50 ml) y EtOAc (25 ml), a continuación, se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (70:30) para proporcionar III como un aceite incoloro (28 mg, 80 %).

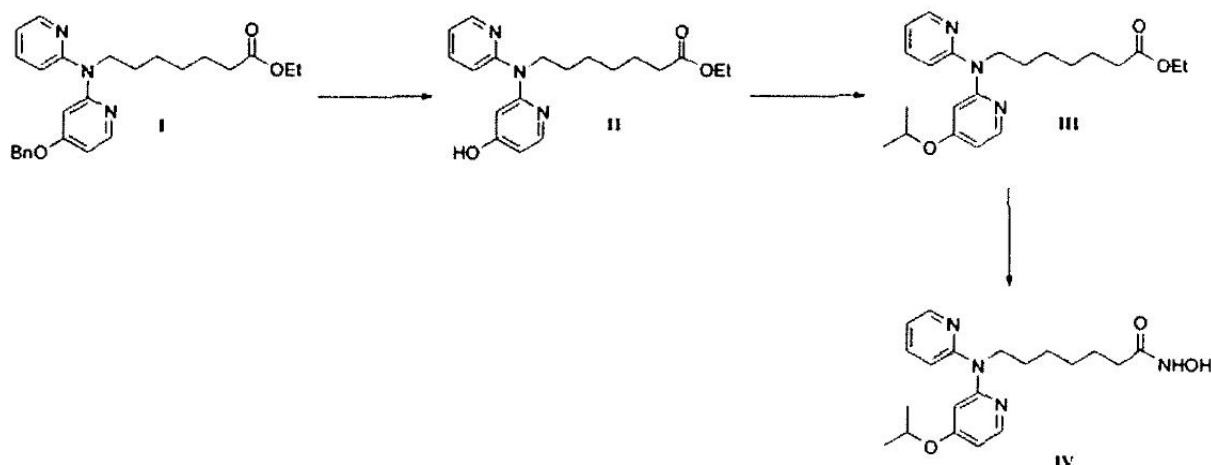
25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,35 (dd, $J=1,5, 5,0\text{Hz}$, 1H), 8,17 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,07 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,85 (t, $J=6,5\text{Hz}$, 1H), 6,54 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 6,47 (dd, $J=2,0, 6,0\text{Hz}$, 1H), 4,15 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 4,11 (q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 3,90 (t, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 2,26 (t, $J=7,8\text{Hz}$, 2H), 1,79 (sxt, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 1,69 (quin, $J=7,4\text{Hz}$, 2H), 1,60 (quin, $J=7,4\text{Hz}$, 2H), 1,43-1,29 (m, 4H), 1,26 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H), 1,02 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H). PM: 385,50. LCMS (ES): encontrado 386,2 $[\text{MH}]^+$.

Hidroxiamida de ácido 7-[(4-propoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (IV)

30 Se añadió HONH₂ (acuosa al 50 %, 2 ml) a III (16 mg, 0,045 mmol) en DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 22,5 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x2 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:5 a 100:8) para proporcionar IV como un aceite incoloro (14 mg, 50 %).

35 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,36 (d, $J=3,0\text{Hz}$, 1H), 8,18 (d, $J=3,5\text{Hz}$, 1H), 7,54 (t, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 7,04 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 6,89 (t, $J=5,8\text{Hz}$, 1H), 6,50 (br. s., 2H), 4,14 (t, $J=6,3\text{Hz}$, 2H), 3,90 (t, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 2,15 (br. s., 2H), 1,79 (sxt, $J=6,9\text{Hz}$, 2H), 1,71-1,57 (m, 4H), 1,36 (br. s., 4H), 1,02 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H). PM: 372,46. LCMS (ES): encontrado 373,2 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 19: Hidroxiamida de ácido 7-[(4-isopropoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico



Etil éster de ácido 7-[(4-hidroxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (II)

Pd(OH)₂ (515 mg, 0,72 mmol), 1,4-ciclohexadieno (1,37 ml, 14,69 mmol) y el compuesto I (1,274 g, 2,94 mmol, preparado usando el método anteriormente resumido en el Ejemplo 15) se agitaron en EtOH_{abs} (25 ml) a 80 °C durante 2,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de sílice y posteriormente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:3 a 100:10) para proporcionar II como un aceite incoloro (728 mg, 72 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,30 (dd, J=1,5, 5,0Hz, 1H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,59 (d, J=7,0Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,5Hz, 1H), 6,98 (dd, J=5,3, 6,8Hz, 1H), 6,40 (dd, J=2,0, 6,5Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,13 (q, J=7,2Hz, 2H), 3,89 (t, J=7,5Hz, 2H), 2,30 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,79 (quin, J=7,5Hz, 2H), 1,64 (quin, J=7,2Hz, 2H), 1,46-1,32 (m, 4H), 1,27 (t, J=7,5Hz, 3H). PM: 343,42. LCMS (ES): encontrado 344,1 [MH]⁺.

Etil éster de ácido 7-[(4-isopropoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (III)

Se añadió K₂CO₃ (32 mg, 0,23 mmol) a II (53 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 ml) a TA bajo Ar(g). Después de 15 min, se añadió 2-yodopropano (16 µl, 0,165 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. Se añadieron salmuera (50 ml) y EtOAc (25 ml), a continuación, se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (70:30) para proporcionar III como un aceite incoloro (23 mg, 40 %).

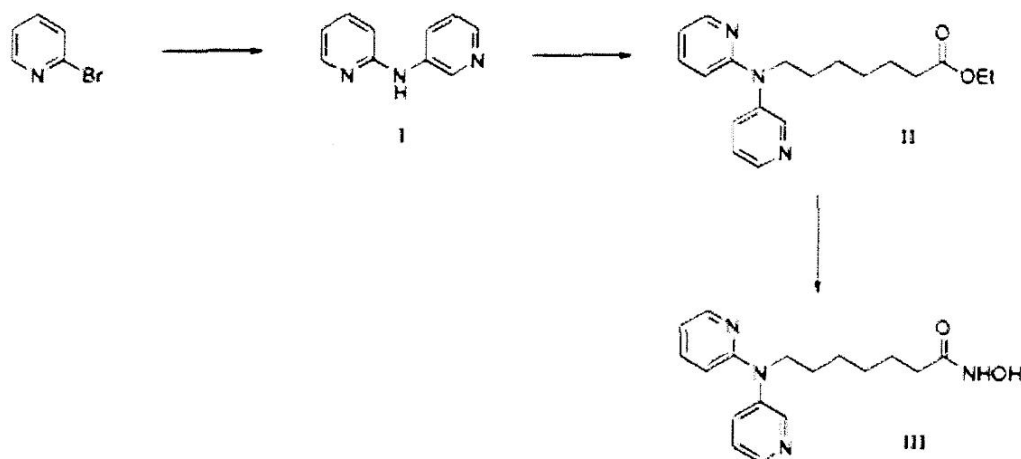
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,34 (dd, J=2,0, 5,0Hz, 1H), 8,16 (d, J=6,0Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,06 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,83 (dd, J=5,3, 6,8Hz, 1H), 6,51 (d, J=2,0Hz, 1H), 6,44 (dd, J=2,0, 6,0Hz, 1H), 4,53 (spt, J=6,1Hz, 1H), 4,14 (t, J=7,5Hz, 2H), 4,09 (q, J=7,5Hz, 2H), 2,26 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,69 (quin, J=7,4Hz, 2H), 1,60 (quin, J=7,3Hz, 2H), 1,38-1,34 (m, 4H), 1,34 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,25 (t, J=7,0Hz, 3H). PM: 385,50. LCMS (ES): encontrado 386,2 [MH]⁺.

Hidroxiamida de ácido 7-[(4-isopropoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (IV)

Se añadió HONH₂ (acuosa al 50 %, 2 ml) a III (23 mg, 0,06 mmol) en DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 26 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x2 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:5 a 100:8) para proporcionar IV como un aceite incoloro (14 mg, 65 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,34 (dd, J=1,8, 5,3Hz, 1H), 8,16 (d, J=6,5Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,02 (d, J=8,5Hz, 1H), 6,86 (dd, J=5,3, 6,8Hz, 1H), 6,51-6,43 (m, 2H), 4,54 (spt, J=6,0Hz, 1H), 4,11 (t, J=7,5Hz, 2H), 2,13 (t, J=6,5Hz, 2H), 1,72-1,56 (m, 4H), 1,41-1,24 (m, 10H). PM: 372,46. LCMS (ES): encontrado 373,2 [MH]⁺.

Ejemplo 20: Hidroxiamida de ácido 7-(piridin-3-il-piridin-2-il-amino)-heptanoico



Piridin-3-il-piridin-2-il-amina (I)

2-Bromopiridina (0,3 ml, 3,16 mmol), 3-aminopiridina (327 mg, 3,48 mmol), tBuOK (532 mg, 4,74 mmol), (±)-BINAP (79 mg, 0,126 mmol) y Pd₂(dba)₃ (72 mg, 0,079 mmol) se agitaron en tolueno (5 ml) a 90 °C bajo Ar(g) durante 19 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se añadió sílice seguido por la separación del disolvente bajo presión reducida. El material cargado seco resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:3 a 100:6) para proporcionar I como un aceite marrón (483 mg, 90 %).

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ_H: 8,76 (d, J=2,5Hz, 1H), 8,20 (ddd, J=1,5, 3,0, 8,5Hz, 1H), 8,16 (td, J=1,2, 5,1Hz, 1H), 8,06 (dd, J=1,5, 5,0Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,32 (dd, J=4,3, 8,8Hz, 1H), 6,86-6,78 (m, 2H), PM: 171,20. LCMS (ES): encontrado 172,1 [MH]⁺.

Etil éster de ácido 7-(piridin-3-il-piridin-2-il-amino)-heptanoico (II)

Se añadió NaH (107 mg, 2,8 mmol) a II (480 mg, 2,8 mmol) en DMF (10 ml) a TA. Después de 15 min, se añadieron KI (697 mg, 4,2 mmol) y 7-bromoheptanoato de etilo (0,825 ml, 4,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 17 h. Se añadieron Na₂S₂O₃ 0,1 M acuoso (100 ml) y EtOAc (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y posteriormente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:1 a 100:3) para proporcionar II como un aceite marrón (141 mg, 15 %).

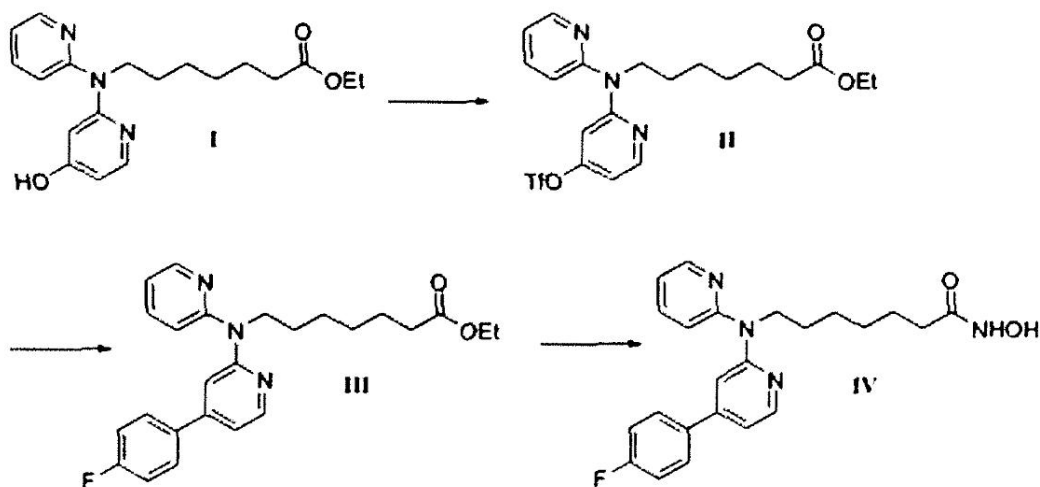
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,55 (br. s., 1H), 8,46 (br. s., 1H), 8,22 (d, J=5,0Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 6,68 (t, J=5,8Hz, 1H), 6,47 (d, J=8,0Hz, 1H), 4,12 (q, J=7,0Hz, 2H), 3,96 (t, J=7,5Hz, 2H), 2,27 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,72-1,55 (m, 4H), 1,42-1,30 (m, 4H), 1,25 (t, J=7,0Hz, 3H). PM: 327,42. LCMS (ES): encontrado 328,2 [MH]⁺.

Hidroxiamida de ácido 7-(piridin-3-il-piridin-2-il-amino)-heptanoico (III)

Se añadió HONH₂ (acuosa al 50 %, 2 ml) a II (140 mg, 0,43 mmol) en DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x2 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:4 a 100:25) para proporcionar III como un aceite amarillo (31 mg, 23 %).

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ_H: 8,44 (d, J=2,5Hz, 1H), 8,36 (dd, J=1,5, 5,0Hz, 1H), 8,12 (ddd, J=1,0, 2,0, 5,0Hz, 1H), 7,74 (ddd, J=1,5, 2,5, 8,0Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 6,75 (dd, J=5,0, 6,5Hz, 1H), 6,62 (d, J=8,5Hz, 1H), 3,94 (t, J=7,5Hz, 2H), 2,06 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,72-1,54 (m, 4H), 1,42-1,30 (m, 4H). PM: 314,38. LCMS (ES): encontrado 315,1 [MH]⁺.

Ejemplo 21: Hidroxiamida de ácido 7-[[4-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico



Etil éster de ácido 7-[piridin-2-il-(4-trifluorometanosulfoniloxi-piridin-2-il)-amino]-heptanoico (II)

Se añadieron TEA (345 μ l, 2,56 mmol) y N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (673 mg, 1,88 mmol) a I (588 mg, 1,71 mmol), preparado usando el método anteriormente resumido en el Ejemplo 16) en CH_2Cl_2 (10 ml) a TA bajo Ar(g). Después de 27 min de agitación, la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (80:20) para proporcionar III como un aceite incoloro (653 mg, 80 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,43 (dd, $J=2,0, 5,0\text{Hz}$, 1H), 8,33 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,20 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,05 (ddd, $J=1,0, 5,0, 7,5\text{Hz}$, 1H), 6,87 (d, $J=2,5\text{Hz}$, 1H), 6,68 (dd, $J=2,0, 5,5\text{Hz}$, 1H), 4,17 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 4,11 (q, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 2,27 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,80-1,54 (m, 4H), 1,44-1,32 (m, 4H), 1,25 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H). PM: 475,48. LCMS (ES): encontrado 476,1 $[\text{MH}]^+$.

Etil éster de ácido 7-[4-(4-fluorofenil-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico (III)

El compuesto II (54 mg, 0,113 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 mg, 0,011 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (32 mg, 0,23 mmol) y carbonato de potasio (63 mg, 0,45 mmol) se agitaron en tolueno (1,5 ml) y agua (0,7 ml) a 120 $^\circ\text{C}$ bajo irradiación de microondas (300 W) durante 30 min. A continuación, se vertió la mezcla de reacción sobre salmuera (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3x5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (90:10 a 80:20) para proporcionar III como un aceite incoloro (34 mg, 71 %).

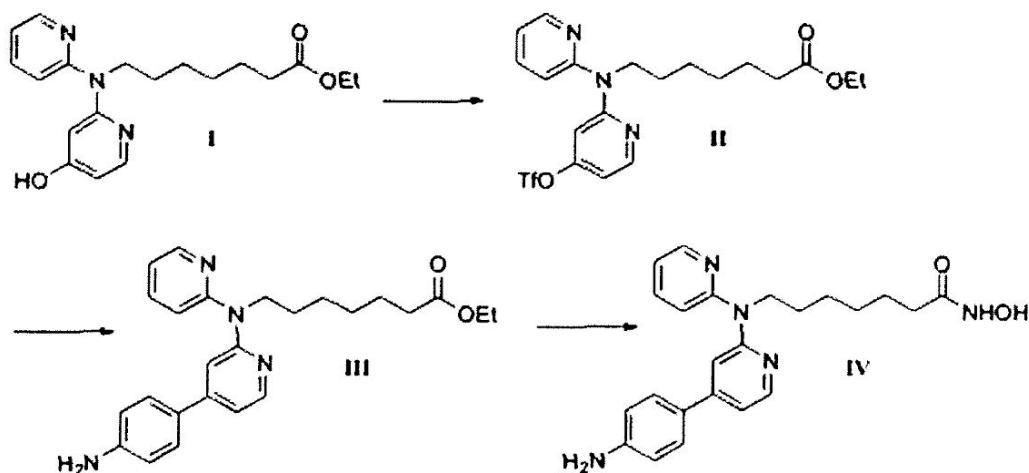
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,43-8,29 (m, 2H), 7,61-7,47 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,17-7,08 (m, $J=8,5, 8,5\text{Hz}$, 3H), 7,04 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 6,89 (t, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 4,23 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 4,11 (q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 2,27 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,74 (quin, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,62 (quin, $J=7,3\text{Hz}$, 2H), 1,46-1,30 (m, 4H), 1,24 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H). PM: 421,51. LCMS (ES): encontrado 422,2 $[\text{MH}]^+$.

Hidroxiáamida de ácido 7-[4-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico (IV)

Se añadió HONH_2 (acuosa al 50 %, 2 ml) a III (34 mg, 0,08 mmol) en DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 23 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x2 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:3 a 100:6) para proporcionar IV como un aceite incoloro (18 mg, 54 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,43-8,36 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,21-7,07 (m, 5H), 6,95 (dd, $J=5,3, 6,8\text{Hz}$, 1H), 4,22 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 2,18 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 1,73 (quin, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 1,65 (quin, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 1,47-1,31 (m, 4H). PM: 408,47. LCMS (ES): encontrado 409,2 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 22: Hidroxiáamida de ácido 7-[4-(4-amino-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico



Etil éster de ácido 7-[piridin-2-il-(4-trifluorometanosulfoniloxi-piridin-2-il)-amino]-heptanoico (II)

Se añadieron TEA (345 μ l, 2,56 mmol) y N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (673 mg, 1,88 mmol) a I (588 mg, 1,71 mmol), preparado usando el método anteriormente resumido en el Ejemplo 16) en CH_2Cl_2 (10 ml) a TA bajo Ar(g). Después de 27 h de agitación, la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (80:20) para proporcionar II como un aceite incoloro (653 mg, 80 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,43 (dd, $J=2,0, 5,0\text{Hz}$, 1H), 8,33 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,20 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,05 (ddd, $J=1,0, 5,0, 7,5\text{Hz}$, 1H), 6,87 (d, $J=2,5\text{Hz}$, 1H), 6,68 (dd, $J=2,0, 5,5\text{Hz}$, 1H), 4,17 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 4,11 (q, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 2,27 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,80-1,54 (m, 4H), 1,44-1,32 (m, 4H), 1,25 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H). PM: 475,48. LCMS (ES): encontrado 476,1 $[\text{MH}]^+$.

Etil éster de ácido 7-[[4-(4-amino-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico (III)

El compuesto II (52 mg, 0,109 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0,011 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (48 mg, 0,218 mmol) y carbonato de potasio (60 mg, 0,44 mmol) se agitaron en tolueno (3 ml) y agua (1,5 ml) a 120 $^\circ\text{C}$ bajo irradiación de microondas (300 W) durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (90:10 a 0:100) para proporcionar III como un aceite marrón (32 mg, 70 %).

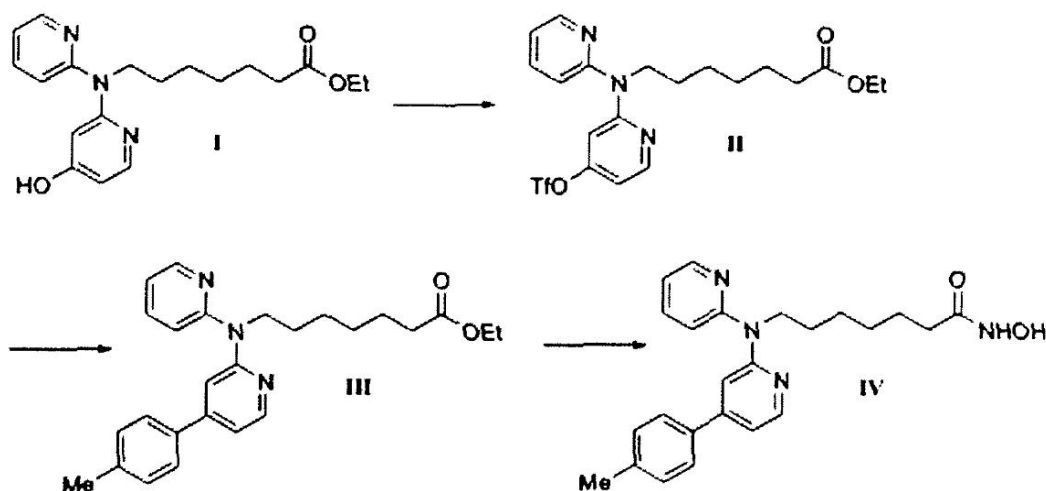
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,51-8,42 (m, 1H), 8,37 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 7,72-7,57 (m, 1H), 7,51 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,20-7,07 (m, 3H), 6,77-6,70 (m, 2H), 4,34-4,23 (m, 2H), 4,11 (q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 2,27 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,49-1,34 (m, 4H), 1,24 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H). PM: 418,53. LCMS (ES): encontrado 419,2 $[\text{MH}]^+$.

Hidroxiamida de ácido 7-[[4-(4-amino-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico (IV)

Se añadió HONH_2 (acuosa al 50 %, 2 ml) a III (30 mg, 0,072 mmol) en DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 22 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x2 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:10) para proporcionar IV como un aceite amarillo (7 mg, 24 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,45-8,33 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,21-7,07 (m, 5H), 6,95 (dd, $J=5,3, 6,8\text{Hz}$, 1H), 4,22 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 2,18 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 1,73 (quin, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,65 (quin, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 1,46-1,33 (m, 4H). PM: 405,49. LCMS (ES): encontrado 406,2 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 23: Hidroxiamida de ácido 7-[piridin-2-il-(4-p-tolil-piridin-2-il)-amino]-heptanoico



Etil éster de ácido 7-[piridin-2-il-(4-trifluorometanosulfoniloxi-piridin-2-il)-amino]-heptanoico (II)

Se añadieron TEA (345 μ l, 2,56 mmol) y N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (673 mg, 1,88 mmol) a I (588 mg, 1,71 mmol, preparado usando el método anteriormente resumido en el Ejemplo 16) en CH_2Cl_2 (10 ml) a TA bajo Ar(g). Después de 27 h de agitación, la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (80:20) para proporcionar II como un aceite incoloro (653 mg, 80 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,43 (dd, $J=2,0, 5,0\text{Hz}$, 1H), 8,33 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,20 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,05 (ddd, $J=1,0, 5,0, 7,5\text{Hz}$, 1H), 6,87 (d, $J=2,5\text{Hz}$, 1H), 6,68 (dd, $J=2,0, 5,5\text{Hz}$, 1H), 4,17 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 4,11 (q, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 2,27 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,80-1,54 (m, 4H), 1,44-1,32 (m, 4H), 1,25 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H). PM: 475,48. LCMS (ES): encontrado 476,1 $[\text{MH}]^+$.

Etil éster de ácido 7-[piridin-2-il-(4-p-tolil-piridin-2-il)-amino]-heptanoico (III)

El compuesto II (56 mg, 0,117 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0,011 mmol), ácido p-tolilborónico (32 mg, 0,235 mmol) y carbonato de potasio (65 mg, 0,47 mmol) se agitaron en tolueno (3 ml) y agua (1,5 ml) a 120 $^\circ\text{C}$ bajo irradiación de microondas (300 W) durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (90:10 a 80:20) para proporcionar III como un aceite incoloro (43 mg, 88 %).

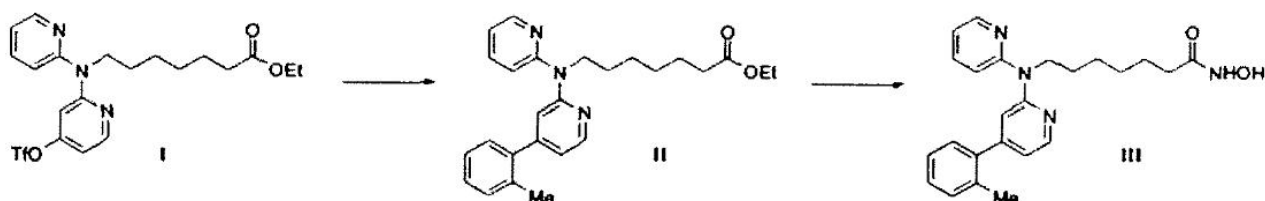
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,41-8,29 (m, 2H), 7,53 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,30-7,19 (m, 3H), 7,15-7,04 (m, 2H), 6,92-6,82 (m, 1H), 4,23 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 4,11 (q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,75 (quin, $J=7,4\text{Hz}$, 2H), 1,62 (quin, $J=7,4\text{Hz}$, 2H), 1,45-1,31 (m, 4H), 1,25 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H). PM: 417,54. LCMS (ES): encontrado 418,2 $[\text{MH}]^+$.

Hidroxiámina de ácido 7-[piridin-2-il-(4-p-tolil-piridin-2-il)-amino]-heptanoico (IV)

Se añadió HONH_2 (acuosa al 50 %, 2 ml) a III (43 mg, 0,10 mmol) en DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 17 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x2 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:4 a 100:7) para proporcionar IV como un aceite incoloro (16 mg, 38 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,43-8,31 (m, 2H), 7,57 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 3H), 7,14 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 7,09 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 6,92 (t, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 4,21 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,17 (t, $J=6,3\text{Hz}$, 2H), 1,72 (quin, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 1,65 (quin, $J=6,5\text{Hz}$, 2H), 1,46-1,32 (m, 4H). PM: 404,50. LCMS (ES): encontrado 405,2 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 24: Hidroxiámina de ácido 7-[piridin-2-il-(4-o-tolil-piridin-2-il)-amino]-heptanoico



Etil éster de ácido 7-[piridin-2-il-(4-o-tolil-piridin-2-il)-amino]-heptanoico (II)

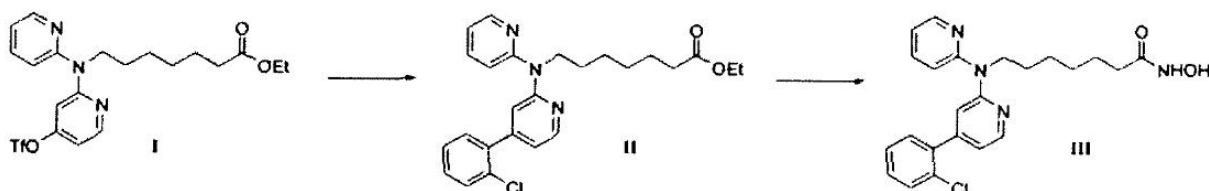
El compuesto I (65 mg, 0,136 mmol, preparado usando el método anteriormente resumido para el ejemplo 21), Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0,014 mmol), ácido o-tolilborónico (37 mg, 0,273 mmol) y carbonato de potasio (75 mg, 0,54 mmol) se agitaron en tolueno (3 ml) y agua (1,5 ml) a 120 °C bajo irradiación de microondas (300 W) durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (90:10 a 80:20) para proporcionar II como un aceite incoloro (37 mg, 64 %).

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,40-8,32 (m, 2H), 7,58-7,47 (m, 1H), 7,32-7,18 (m, 4H), 7,14 (d, J=8,5Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91-6,82 (m, 2H), 4,23 (t, J=7,5Hz, 2H), 4,12 (q, J=7,0Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,75 (quin, J=7,4Hz, 2H), 1,61 (quin, J=7,0Hz, 2H), 1,46-1,32 (m, 4H), 1,25 (t, J=7,3Hz, 3H). PM: 417,54. LCMS (ES): encontrado 418,2 [MH]⁺.

Hidroxiáamida de ácido 7-[piridin-2-il-(4-o-tolil-piridin-2-il)-amino]-heptanoico (III)

- 15 Se añadió HONH₂ (acuosa al 50 %, 2 ml) a II (37 mg, 0,09 mmol) en DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 22 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x2 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:4 a 100:8) para proporcionar III como un aceite amarillo (20 mg, 55 %).
- 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,41-8,33 (m, 2H), 7,57 (t, J=7,8Hz, 1H), 7,32-7,22 (m, 3H), 7,19 (d, J=7,0Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,91 (dd, J=5,5, 7,0Hz, 1H), 6,88 (d, J=4,5Hz, 1H), 4,21 (t, J=7,5Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,22-2,13 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 4H), 1,44-1,32 (m, 4H). PM: 404,50. LCMS (ES): encontrado 405,2 [MH]⁺.

Ejemplo 25: Hidroxiáamida de ácido 7-[[4-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico



Etil éster de ácido 7-[[4-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico (II)

El compuesto I (55 mg, 0,116 mmol, preparado usando el método anteriormente resumido para el Ejemplo 21), Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,012 mmol), ácido 2-clorofenilborónico (36 mg, 0,231 mmol) y carbonato de potasio (64 mg, 0,46 mmol) se agitaron en tolueno (3 ml) y agua (1,5 ml) a 120 °C bajo irradiación de microondas (300 W) durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (90:10 a 80:20) para proporcionar II como un aceite incoloro (19 mg, 38 %).

- 30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,43 (d, J=5,0Hz, 1H), 8,38 (d, J=4,0Hz, 1H), 7,62-7,53 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 3H), 7,17 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,92-6,84 (m, 1H), 4,26 (t, J=7,3Hz, 2H), 4,11 (q, J=7,0Hz, 2H), 2,27 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,76 (quin, J=7,0Hz, 2H), 1,61 (quin, J=7,5Hz, 2H), 1,45-1,33 (m, 4H), 1,25 (t, J=7,0Hz, 3H). PM: 437,96. LCMS (ES): encontrado 438,2 [MH]⁺.

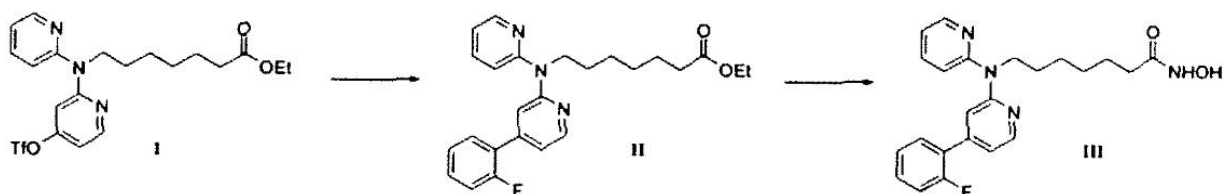
Hidroxiáamida de ácido 7-[[4-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico (III)

- 40 Se añadió HONH₂ (acuosa al 50 %, 2 ml) a II (19 mg, 0,043 mmol) en DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 22 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x2 ml), a continuación, se purificó por

5 cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:4 a 100:7) para proporcionar III como un aceite azul claro (8 mg, 44 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,42 (d, J=5,5Hz, 1H), 8,38 (d, J=4,5Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,16 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,98 (d, J=4,5Hz, 1H), 6,92 (t, J=5,5Hz, 1H), 4,24 (t, J=7,5Hz, 2H), 2,19 (t, J=6,8Hz, 2H), 1,74 (quin, J=7,0Hz, 2H), 1,65 (quin, J=7,0Hz, 2H), 1,48-1,29 (m, 4H). PM: 424,92. LCMS (ES): encontrado 425,1 [MH]⁺.

Ejemplo 26: Hidroxiamida de ácido 7-[[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico



Etil éster de ácido 7-[[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico (II)

10 El compuesto I (56 mg, 0,117 mmol, preparado usando el método anteriormente resumido para el Ejemplo 21), Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,012 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (33 mg, 0,235 mmol) y carbonato de potasio (65 mg, 0,47 mmol) se agitaron en tolueno (3 ml) y agua (1,5 ml) a 120 °C bajo irradiación de microondas (300 W) durante 40 min. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (90:10 a 85:15) para proporcionar II como un aceite incoloro (20 mg, 41 %).

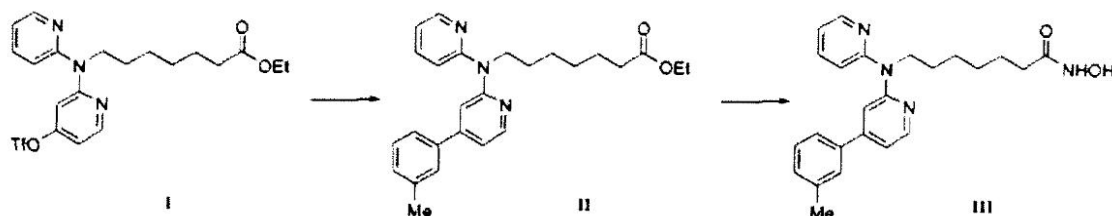
15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,42 (d, J=5,5Hz, 1H), 8,37 (dd, J=1,0, 5,0Hz, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,43 (dt, J=1,8, 7,7Hz, 1H), 7,38 (tdd, J=2,6, 5,1, 10,4Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,06 (d, J=5,0Hz, 1H), 6,88 (dd, J=5,5, 6,5Hz, 1H), 4,24 (t, J=7,5Hz, 2H), 4,11 (q, J=7,4Hz, 2H), 2,27 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,75 (quin, J=7,5Hz, 2H), 1,62 (quin, J=7,5Hz, 2H), 1,46-1,32 (m, 4H), 1,26 (t, J=7,5Hz, 3H). PM: 421,51. LCMS (ES): encontrado 422,2 [MH]⁺.

Hidroxiamida de ácido 7-[[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico (III)

25 Se añadió HONH₂ (acuosa al 50 %, 2 ml) a II (30 mg, 0,07 mmol) en DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 22 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x2 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (100:4 a 100:7) para proporcionar III como una cera blanca (15 mg, 79 %).

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,41 (d, J=5,5Hz, 1H), 8,37 (d, J=4,0Hz, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,42 (dt, J=1,5, 7,5Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 2H), 7,08 (d, J=5,0Hz, 1H), 6,90 (dd, J=5,3, 6,8Hz, 1H), 4,21 (t, J=7,0Hz, 2H), 2,15 (t, J=6,8Hz, 2H), 1,72 (quin, J=7,5Hz, 2H), 1,64 (quin, J=7,0Hz, 2H), 1,44-1,31 (m, 4H). PM: 408,47. LCMS (ES): encontrado 409,2 [MH]⁺.

Ejemplo 27: Hidroxiamida de ácido 7-[piridin-2-il-(4-m-tolil-piridin-2-il)-amino]-heptanoico



Etil éster de ácido 7-[piridin-2-il-(4-m-tolil-piridin-2-il)-amino]-heptanoico (II)

35 El compuesto I (56 mg, 0,117 mmol, preparado usando el método anteriormente resumido para el ejemplo 21), Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,013 mmol), ácido m-tolilborónico (32 mg, 0,235 mmol) y carbonato de potasio (65 mg, 0,47 mmol) se agitaron en tolueno (3 ml) y agua (1,5 ml) a 120 °C bajo irradiación de microondas (300 W) durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (90:10 a 80:20) para proporcionar II como un aceite incoloro (41 mg, 84 %).

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,39 (d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 8,37 (dd, $J=1,3, 5,3\text{Hz}$, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 3H), 7,27 (br. s, 1H), 7,23 (d, $J=6,5\text{Hz}$, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,87 (dd, $J=5,3, 6,8\text{Hz}$, 1H), 4,23 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 4,11 (q, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,75 (quin, $J=7,4\text{Hz}$, 2H), 1,62 (quin, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,45-1,31 (m, 4H), 1,25 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H). PM: 417,54. LCMS (ES): encontrado 418,2 $[\text{MH}]^+$.

5 *Hidroxiamida de ácido 7-[piridin-2-il-(4-m-tolil-piridin-2-il)-amino]-heptanoico (III)*

Se añadió HONH_2 (acuosa al 50 %, 2 ml) a II (31 mg, 0,074 mmol) en DMF (0,5 ml) y MeOH (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió y se evaporó conjuntamente con tolueno (2x2 ml), a continuación, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:4 a 100:7) para proporcionar III como un aceite incoloro (18 mg, 62 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,43-8,34 (m, 2H), 7,57 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 1H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,24 (br. s, 2H), 7,14 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 7,09 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,91 (dd, $J=5,3, 6,8\text{Hz}$, 1H), 4,22 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,19-2,10 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 4H), 1,48-1,32 (m, 4H). PM: 404,50. LCMS (ES): encontrado 405,2 $[\text{MH}]^+$.

- Hidroxiamida de ácido 7-[(4-benciloxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico;
 Hidroxiamida de ácido 7-[(4-metoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico;
 Hidroxiamida de ácido 7-[(4-etoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico;
 Hidroxiamida de ácido 7-[(4-propoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico;
 5 Hidroxiamida de ácido 7-[(4-isopropoxi-piridin-2-il)-piridin-2-il-amino]-heptanoico;
 Hidroxiamida de ácido 7-(piridin-3-il-piridin-2-il-amino)-heptanoico;
 Hidroxiamida de ácido 7-[[4-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico;
 Hidroxiamida de ácido 7-[[4-(4-amino-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico;
 Hidroxiamida de ácido 7-[piridin-2-il-(4-p-tolil-piridin-2-il)-amino]-heptanoico;
 10 Hidroxiamida de ácido 7-[piridin-2-il-(4-o-tolil-piridin-2-il)-amino]-heptanoico;
 Hidroxiamida de ácido 7-[[4-(2-cloro-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico;
 Hidroxiamida de ácido 7-[[4-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-piridin-2-il-amino]-heptanoico; o
 Hidroxiamida de ácido 7-[piridin-2-il-(4-m-tolil-piridin-2-il)-amino]-heptanoico,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 6. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, para su uso en terapia.
7. Un compuesto para su uso según la reivindicación 6, en donde la terapia es del tratamiento o la prevención de cáncer, más preferiblemente de leucemia linfocítica crónica, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, mesotelioma, o linfoma de célula T, o donde la terapia es de hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, una afección inflamatoria, preferiblemente una afección inflamatoria de la piel (en particular, psoriasis, acné o eccema),
 20 una afección inflamatoria musculoesquelética (en particular, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante u osteoartritis), o una afección inflamatoria del tracto gastrointestinal (en particular, enfermedad del intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, o síndrome del intestino irritable), o en donde la terapia es de una enfermedad cardiovascular, una hemoglobinopatía, una talasemia, una enfermedad de célula falciforme, un trastorno del SNC, una enfermedad autoinmune, diabetes, osteoporosis, SMD, hiperplasia prostática benigna, endometriosis, leucoplasia oral, un trastorno metabólico genéticamente relacionado, una infección, Rubens-Taybi, síndrome del X frágil, o deficiencia de alfa-1 antitripsina.
- 25 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en un método de tratamiento en una afección en donde es beneficioso la aceleración de la curación de herida, la protección de los folículos pilosos, o inmunosupresión.
- 30 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
10. Una composición según la reivindicación 9, la cual está en una forma adecuada para la administración oral, rectal, parenteral, intranasal o transdérmica o administración por inhalación o por supositorio, preferiblemente en forma de gránulos o comprimido, preferiblemente un comprimido sublingual, cápsula, trociscos, pastillas para
 35 chupar, suspensión acuosa o aceitosa o polvo dispersable.
11. Un producto que contiene (a) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y (b) otro inhibidor de HDAC, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de una afección mediada por HDAC, en donde la afección es preferiblemente cáncer y el otro inhibidor de HDAC es preferiblemente un agente quimioterapéutico o antineoplásico.