

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 701**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2013 PCT/GB2013/052917**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14072714**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2013 E 13792060 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2917202**

54 Título: **Nuevos inhibidores de histona deacetilasa y su uso en terapia**

30 Prioridad:

07.11.2012 GB 201220029
20.05.2013 GB 201309015
28.08.2013 GB 201315254

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SHUTTLEWORTH, STEPHEN JOSEPH;
TOMASSI, CYRILLE DAVY;
CECIL, ALEXANDER RICHARD LIAM;
MACCORMICK, SOMHAIRLE;
NODES, WILLIAM JOHN y
SILVA, FRANCK ALEXANDRE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 672 701 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

Nuevos inhibidores de histona deacetilasa y su uso en terapia

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores de histona deacetilasa (HDAC) y por lo tanto tienen utilidad terapéutica.

Antecedentes de la invención

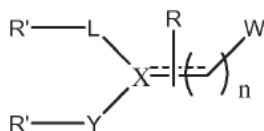
10 Las HDAC son metaloenzimas de zinc que catalizan la hidrólisis de residuos lisina acetilados. En las histonas, esto retorna las lisinas a su estado protonado y es un mecanismo global de control de transcripción de eucariotas, lo que resulta en el empaquetamiento firme del ADN en el nucleosoma. Además, la acetilación de lisina reversible es un proceso regulador importante para proteínas no histónicas. Por lo tanto, los compuestos que son capaces de modular la HDAC tienen un potencial terapéutico importante.

El documento WO2010/086646 describe compuestos que actúan como inhibidores de HDAC. En las reivindicaciones, L se define ampliamente como un heteroarilo "que contiene nitrógeno". Todos los compuestos ejemplificados requieren que L sea piridilo o piridilo benzocondensado.

15 **Compendio de la invención**

Sorprendentemente, se ha descubierto que reemplazar uno de los grupos "L" de los compuestos descritos en el documento WO2010/086646 con un heteroarilo de 5 miembros, produce compuestos con mejor biodisponibilidad. Sin desear estar influenciados por la teoría, se cree que la sustitución de uno de los grupos "L" con los isoésteres de 20 5 miembros descritos en este documento hace que los compuestos de la invención sean menos susceptibles a recambio oxidativo.

Por lo tanto, la presente invención es un compuesto de la fórmula



en donde:

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

25 en donde:

R es H;

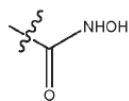
cada R' se selecciona en forma independiente entre H y QR₁;

cada Q se selecciona en forma independiente entre un enlace, CO, CO₂, NH, S, SO, SO₂ u O;

30 cada R₁ se selecciona en forma independiente entre H, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquínilo C₂-C₁₀, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₁-C₁₀, halógeno, alquilarilo C₁-C₁₀, alquil C₁-C₁₀ heteroarilo, heterocicloalquilo C₁-C₁₀ o trifluorometilo;

L es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 miembros que está opcionalmente condensado a un benceno, con la salvedad que L no sea pirrol ni pirrol benzocondensado;

Y es un piridilo;



35 W es el grupo de unión a zinc -CONHOH de la estructura

cada arilo o heteroarilo puede estar sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, amino, monoalquilamino C₁-C₃, bis alquilamino C₁-C₃, acilamino C₁-C₃, aminoalquilo C₁-C₃, mono (alquil C₁-C₃) amino-alquilo C₁-C₃, bis(alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, acilamino C₁-C₃, alquil C₁-C₃ sulfonilamino, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxilo, alcocarbonilo C₁-C₃,

aminocarbonilo, mono alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, bis alquil C₁-C₃aminocarbonilo, -SO₃H, alquilsulfonilo C₁-C₃, aminosulfonilo, mono alquil C₁-C₃aminosulfonilo y bis alquil C₁-C₃aminosulfonilo,

cada alquilo, alquenilo o alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con arilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, heteroarilo, halógeno, NH₂, NO₂ o hidroxilo, o su sal farmacéuticamente aceptable;

- 5 en donde en por lo menos uno, preferiblemente ambos, L e Y, el átomo que está directamente unido a X es un carbono, y por lo menos un átomo de nitrógeno está directamente unido a dicho carbono;

en donde además de un átomo N, L contiene por lo menos otro heteroátomo más en el anillo heteroarilo que se selecciona entre N, O o S; y

en donde n es 5 a 7.

- 10 Los compuestos de la invención son útiles como un inhibidor de HDAC, es decir, en el sentido que se usan en un método para tratar una enfermedad asociada con la expresión excesiva de HDAC.

Descripción de la invención

Definiciones

- 15 Tal como se emplea en la presente memoria, "alquilo" significa un grupo alquilo C₁-C₁₀, que puede ser lineal o ramificado. Preferiblemente, es un resto alquilo C₁-C₆. Más preferiblemente, es un resto alquilo C₁-C₄. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo y t-butilo. Puede ser divalente, p. ej., propileno.

Tal como se emplea en la presente memoria, "cicloalquilo" contiene entre 3 y 10 átomos de carbono. Puede ser monovalente o divalente.

- 20 Tal como se emplea en la presente memoria, "alquenilo" significa un grupo alquenilo C₂-C₁₀. Preferiblemente, es un grupo alquenilo C₂-C₆. Más preferiblemente, es un grupo alquenilo C₂-C₄. Los radicales alquenilo pueden ser mono- o di-saturados, más preferiblemente monosaturados.

Los ejemplos incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo y 1-butenilo. Puede ser divalente, p. ej., propenileno

Tal como se emplea en la presente memoria, "alquinilo" es un grupo alquinilo C₂-C₁₀ que puede ser lineal o ramificado. Preferiblemente, es un resto o grupo alquinilo C₂-C₄. Puede ser divalente.

- 25 Cada uno de los grupos alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ y alquinilo C₂-C₁₀ puede estar opcionalmente sustituido con otro, es decir alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con alquenilo C₂-C₁₀. Pueden también estar opcionalmente sustituidos con arilo, cicloalquilo (preferiblemente C₃-C₁₀), arilo o heteroarilo. También pueden estar sustituidos con halógeno (p. ej., F, Cl), NH₂, NO₂ o hidroxilo. Preferiblemente, pueden estar sustituidos con hasta 10 átomos de halógeno o más preferiblemente hasta 5 halógenos. Por ejemplo, pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos
30 de halógeno. Preferiblemente, el halógeno es flúor.

- 35 Tal como se emplea en la presente memoria, "arilo" significa un radical aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente o divalente (según sea apropiado), como fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, que puede estar opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados del grupo alquilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, amino, mono alquilamino C₁-C₃, bis alquilamino C₁-C₃, aminoalquilo C₁-C₃, mono (alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, bis(alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, acilamino C₁-C₃, alquil C₁-C₃ sulfonilamino, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₃, aminocarbonilo, mono alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, bis alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, -SO₃H, alquilsulfonilo C₁-C₃, aminosulfonilo, mono alquil C₁-C₃ aminosulfonilo y bis alquil C₁-C₃ aminosulfonilo.

- 40 Tal como se emplea en la presente memoria, heteroarilo significa un radical aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente o divalente (según sea apropiado) que contiene hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, como tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazolilo, pirdinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, en donde dicho radical está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes preferiblemente seleccionados entre el grupo de alquilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, amino, mono alquilamino C₁-C₃, bis alquilamino C₁-C₃, acilamino C₁-C₃, aminoalquilo C₁-C₃, mono (alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, bis (alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, acilamino C₁-C₃, alquil C₁-C₃ sulfonilamino, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₃, aminocarbonilo, mono alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, bis alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, -SO₃H, alquilsulfonilo C₁-C₃, aminosulfonilo, mono alquil C₁-C₃ aminosulfonilo y bis alquil C₁-C₃ aminosulfonilo.

Los grupos L preferidos son tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo y oxadiazolilo.

- 50 En los compuestos de la invención, ciertos grupos heteroarilo (es decir, L o Y) están unidos a R'. No obstante, pueden incluso sustituirse con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados entre los grupos anteriormente definidos.

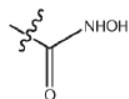
5 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "heterociclo" o "heterocicloalquilo" es un radical carbocíclico mono o divalente que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Puede ser monocíclico o bicíclico. Preferiblemente es saturado. El término 'conector' se ha utilizado en la presente memoria para expresar divalente. Si el heterociclo es un conector divalente, el heterociclo puede estar unido a grupos aledaños a través de un átomo de carbono o a través de uno de los heteroátomos, p. ej., un N. Los ejemplos de heterociclos son piperazina o morfolina.

10 El anillo heterocíclico puede estar mono- o di-insaturado. El radical puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, amino, mono alquilamino C₁-C₃, bis alquilamino C₁-C₃, acilamino C₁-C₃, aminoalquilo C₁-C₃, mono (alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, bis (alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, acilamino C₁-C₃, alquil C₁-C₃ sulfonilamino, halo p. ej., F, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, alcoxicarbonilo C₁-C₃, aminocarbonilo, mono alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, bis alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, -SO₃H, alquilsulfonilo C₁-C₃, aminosulfonilo, mono alquil C₁-C₃ aminosulfonilo y bis alquil C₁-C₃-aminosulfonilo.

15 Tal como se emplean en la presente memoria, los grupos anteriores pueden estar seguidos del sufijo -eno. Esto significa que el grupo es divalente, es decir, un grupo conector.

Grupos preferidos de la invención

W es un residuo quelante de zinc, es decir un metalofilo capaz de unirse con zinc en el sitio activo de HDAC.



En la presente invención, W es -CONHOH de estructura

Preferiblemente, n es 6 o 7.

20 En una realización preferida, por lo menos uno de R' es H, halógeno (preferiblemente F), alquilo C₁-C₁₀ u O-(alquilo C₁-C₁₀). Preferiblemente, por lo menos uno de R' es arilo sustituido o insustituido u O-(arilo sustituido o insustituido). Preferiblemente, por lo menos un R' es arilo u O-arilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un halógeno, amino o alquilo C₁-C₁₀. El arilo puede estar sustituido en cualquier posición. El arilo puede estar mono-, bis- o tri-sustituido.

25 En una realización preferida, por lo menos un R' es H, alquilo C₁-C₁₀ u O-(alquilo C₁-C₁₀). Preferiblemente, por lo menos un R' es arilo sustituido o insustituido u O-(arilo sustituido o insustituido). Preferiblemente, por lo menos un R' es arilo u O-arilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un halógeno, amino o alquilo C₁-C₁₀. El arilo puede estar sustituido en cualquier posición. El arilo puede estar mono-, bis- o trisustituido.

30 R' puede estar sustituido en cualquiera de los átomos del anillo de los grupos L o Y, es decir, el grupo heteroarilo que contiene nitrógeno. El heteroarilo que contiene nitrógeno puede estar benzocondensado y R' puede estar sustituido en la porción benzo del grupo L o Y.

Preferiblemente, Q es un enlace directo u -O-. Más preferiblemente, Q es un enlace directo.

35 Preferiblemente, R₁ es halógeno (preferiblemente F), alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀ o alquino C₂-C₁₀, preferiblemente sustituido con halógeno, NH₂, NO₂ o hidroxilo. Más preferiblemente, R₁ es alquilo C₁-C₁₀ sustituido con halógeno que es preferiblemente flúor. El grupo alquilo C₁-C₁₀ puede estar sustituido con hasta 10 átomos de halógeno o preferiblemente con hasta 5 átomos de halógeno, es decir, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de halógeno. Por ejemplo, R₁ puede ser CF₃, CHF₂, CH₂CF₃, CH₂CHF₂ o CF₂CF₃. Esto significa que R' puede ser CF₃, CHF₂, CH₂CF₃, CH₂CHF₂ o CF₂CF₃ u OCF₃, OCHF₂, OCH₂CF₃, OCH₂CHF₂ u OCF₂CF₃.

40 Preferiblemente, R₁ es alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀ o alquino C₂-C₁₀, preferiblemente sustituido con halógeno, NH₂, NO₂ o hidroxilo. Más preferiblemente, R₁ es alquilo C₁-C₁₀ sustituido con halógeno que es preferiblemente flúor. El grupo alquilo C₁-C₁₀ puede estar sustituido con hasta 10 átomos de halógeno o preferiblemente hasta 5 átomos de halógeno, es decir, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de halógeno. Por ejemplo, R₁ puede ser CF₃, CHF₂, CH₂CF₃, CH₂CHF₂ o CF₂CF₃. Esto significa que R' puede ser CF₃, CHF₂, CH₂CF₃, CH₂CHF₂ o CF₂CF₃ u OCF₃, OCHF₂, OCH₂CF₃, OCH₂CHF₂ u OCF₂CF₃.

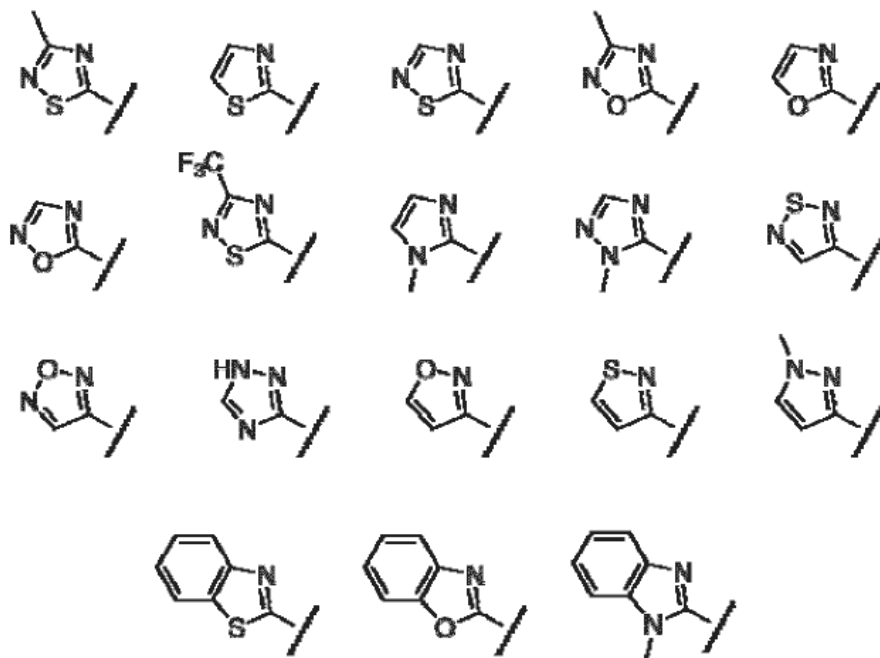
45 En una realización preferida, R es H o alquilo C₁ a C₆.

Preferiblemente, L y/o Y no tienen un átomo de hidrógeno unido a un átomo electronegativo, tal como N u O. L no es pirrol ni pirrol benzocondensado.

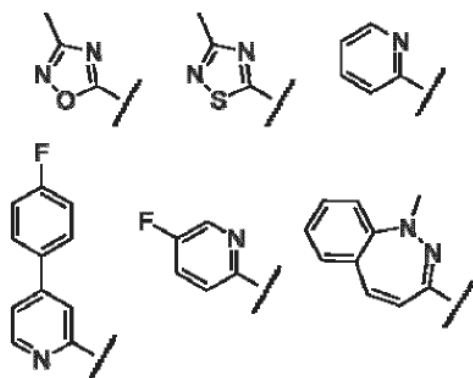
50 En por lo menos uno, preferiblemente ambos, L e Y, el átomo que está directamente unido a X es un carbono, y por lo menos un átomo de nitrógeno está directamente unido a dicho carbono (preferiblemente mediante un doble enlace).

Además de un átomo N, L contiene por lo menos otro heteroátomo en el anillo heteroarilo que se selecciona entre N, O o S.

En una realización preferida, L es:



5 En una realización preferida, Y es:



10 Una composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto como se definió anteriormente, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Una composición farmacéutica 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 apirógenas. Además, las composiciones farmacéuticas provistas por la invención por lo general contienen un compuesto de la invención que es un isómero óptico sustancialmente puro. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una forma de sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

15 Tal como se emplea en la presente memoria, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico, y ácidos orgánicos como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, salicílico, estearico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen metales alcalinos (p. ej., sodio o potasio) e hidróxidos de metales alcalinos térreos (p. ej., calcio o magnesio) y sales orgánicas tales como alquil aminas, aril aminas o aminas heterocíclicas.

20

Para evitar dudas, la presente invención también abarca profármacos que reaccionan *in vivo* para dar un compuesto de la presente invención.

5 Se descubrió que los compuestos de la presente invención son inhibidores de HDAC. Los compuestos de la presente invención son por lo tanto terapéuticamente útiles en el tratamiento de afecciones afectadas por la actividad de HDAC.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por rutas sintéticas que serán obvias para los expertos en la técnica, p. ej., en base a los Ejemplos.

Se descubrió que los compuestos de la presente invención son inhibidores de HDAC. Los compuestos de la presente invención son por lo tanto terapéuticamente útiles.

10 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 se puede formular en un formato adecuado para administración oral, rectal, parenteral, intranasal o transdérmica, o para administración por inhalación o por supositorio. Las rutas típicas de administración son parenteral, intranasal o transdérmica, o la administración por inhalación.

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, por ejemplo como comprimidos, pastillas, tabletas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables. Las composiciones farmacéuticas preferidas de la invención son composiciones adecuadas para administración oral, por ejemplo comprimidos y cápsulas.

20 Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma parenteral, o bien por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, transdérmica, o por técnicas de infusión. Los compuestos pueden también administrarse como supositorios.

25 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por inhalación. Una ventaja de los medicamentos inhalados es su administración directa al área de suministro rica en sangre en comparación con muchos medicamentos que se toman por vía oral. Por ende, la absorción es muy rápida, ya que los alveolos tienen una enorme área superficial y un rico suministro de sangre y se omite el metabolismo de primer paso. Otra ventaja puede ser tratar enfermedades del sistema pulmonar, de forma tal que al administrar los fármacos por inhalación estos se administran a la proximidad de las células que es necesario tratar.

30 La presente invención también da a conocer un dispositivo de inhalación que contiene dicha composición farmacéutica. Por lo general, dicho dispositivo es un inhalador de dosificación (MDI) que contiene un propulsor químico farmacéuticamente aceptable para empujar el medicamento fuera del inhalador.

35 Los compuestos de la invención pueden también administrarse por administración intranasal. El tejido tan permeable de la cavidad nasal es muy receptivo al medicamento y lo absorbe rápida y eficientemente, más aun que a los fármacos en comprimidos. La administración nasal de fármacos es menos dolorosa e invasiva que las inyecciones, lo que genera menos ansiedad entre los pacientes. Por este método, la absorción es muy rápida y por lo general se elude el metabolismo de primer paso, reduciendo así la variabilidad entre los distintos pacientes. Además, la presente invención también da a conocer un dispositivo intranasal que contiene dicha composición farmacéutica.

Los compuestos de la invención pueden además administrarse por administración transdérmica. La presente invención da a conocer además un parche transdérmico que contiene un compuesto de la invención.

40 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por administración sublingual. La presente invención da a conocer entonces un comprimido sublingual que comprende un compuesto de la invención.

Un compuesto de la invención puede además formularse con un agente que reduce la degradación de la sustancia por procesos distintos del metabolismo normal del paciente, como agentes antibacterianos o inhibidores de enzimas proteasa que podrían estar presentes en el paciente o en organismos comensales o parásitos que viven en o dentro del paciente y que son capaces de degradar el compuesto.

45 Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser jarabes, emulsiones y suspensiones.

50 Las suspensiones y emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. La suspensión o disoluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p.ej., agua estéril, aceite de oliva, etil oleato, glicoles, p. ej., propilenglicol, y si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloreuro de lidocaína.

Las disoluciones para inyección o infusión pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en la forma de disoluciones salinas estériles, acuosas, isotónicas.

En una realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otro inhibidor conocido de HDAC, como SAHA. En esta realización, el producto de combinación se puede formular de modo tal que comprenda cada uno de los medicamentos para uso simultáneo, separado o secuencial.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden usar tanto en el tratamiento como en la prevención de cáncer y se pueden usar en una monoterapia o en una terapia combinada. Cuando se usan en una terapia combinada, los compuestos de la presente invención por lo general se usan junto con pequeños compuestos químicos como complejos de platino, anti-metabolitos, inhibidores de ADN topoisomerasa, radiación, terapias basadas en anticuerpos (por ejemplo herceptina y rituximab), vacunas anticáncer, terapia génica, terapias celulares, terapias hormonales o terapia de citocinas.

10 En una realización de la invención, un compuesto de la invención se usa en combinación con otro agente quimioterapéutico o antineoplásico en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de dichos otros agentes quimioterapéuticos o antineoplásicos incluyen complejos de platino que incluyen cisplatino y carboplatino, mitoxantrona, vinca alcaloides, por ejemplo vincristina y vinblastina, antraciclina, por ejemplo daunorrubicina y doxorubicina, agentes alquilantes, por ejemplo clorambucil y melfalán, taxanos por ejemplo paclitaxel, antifolatos por
15 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 WO02/085400,

Por consiguiente, de acuerdo con la invención, se dan a conocer productos que contienen un compuesto de la invención y otro agente quimioterapéutico o antineoplásico como una preparación combinada de uso simultáneo, separado o secuencial para aliviar cáncer. También se da a conocer, de acuerdo con la invención, el uso de un compuesto de la invención en la elaboración de un medicamento para uso en el alivio del cáncer por
20 coadministración con otro agente quimioterapéutico o antineoplásico. El compuesto de la invención y dicho otro agente se pueden administrar en cualquier orden. En ambos casos, el compuesto de la invención y el otro agente se pueden administrar juntos o, si se administran por separado, puede ser en cualquier orden según lo determinado por un médico.
25

Se cree que la HDAC contribuye a la patología y/o sintomatología de varias enfermedades diferentes de modo tal que la reducción de la actividad de HDAC en un sujeto a través de la inhibición de HDAC se puede usar para abordar terapéuticamente estos estados de enfermedad. Los ejemplos de las distintas enfermedades que se pueden tratar con el uso de los inhibidores de HDAC de la presente invención se describen en este documento.

30 Un conjunto de indicaciones para las que se pueden usar los inhibidores de HDAC de la presente invención consiste en aquellas que implican proliferación indeseable o descontrolada. Dichas indicaciones incluyen tumores benignos, varios tipos de cáncer como tumores primarios y metástasis de tumores, restenosis (p. ej., lesiones coronarias, carótidas y cerebrales), estimulación anormal de células endoteliales (aterosclerosis), agresiones al tejido corporal debido a cirugía, cicatrización anormal de heridas, angiogénesis anormal, enfermedades que producen fibrosis de
35 tejidos, trastornos del movimiento repetitivo, trastornos de los tejidos que no están altamente vascularizados y respuestas proliferativas asociadas con trasplantes de órganos. Más indicaciones específicas para los inhibidores de HDAC incluyen, aunque sin limitarse a ello, 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 da a conocer un método para tratar enfermedades asociadas con proliferación celular indeseada o descontrolada. El método comprende administrar a un sujeto que sufre proliferación descontrolada, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de HDAC de acuerdo con la presente invención, de modo tal que se reduce dicha proliferación celular descontrolada. La dosis particular del inhibidor que se usará dependerá de la gravedad de la patología, la ruta de administración y factores relacionados que puede determinar el médico. En
45 general, las dosis diarias aceptables y eficaces son cantidades suficientes para demorar o eliminar eficazmente la proliferación celular descontrolada.

Los inhibidores de HDAC según la presente invención pueden además utilizarse junto con otros agentes para inhibir la proliferación celular indeseable y descontrolada. Los ejemplos de otros agentes antiproliferación celular que se pueden emplear junto con los inhibidores de HDAC de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ello,
50 ácido retinoide y sus derivados, 2-metoxiestradiol, proteína Angiostatin™, proteína Endostatin™, suramina, escualamina, inhibidor de tejidos de metaloproteinasa-1, inhibidor de tejidos de metaloproteinasa-2, inhibidor de los activadores de plasminógenos-1, inhibidor de los activadores de plasminógenos-2, inhibidor derivado de cartílago, paclitaxel, factor plaquetario 4, protamina sulfato (clupeína), derivados de quitina sulfatados (preparados a partir de conchas de cangrejos), complejo de polisacárido y peptidoglucano sulfatados (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de matriz que incluyen, por ejemplo, análogos de prolina ((ácido 1-azetidina-2-carboxílico (LACA), cishidroxiprolina, d,l-3,4-deshidroxiprolina, tiaprolina), fumarato de beta-aminopropionitrilo, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3H)-oxazolona; metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 macroglobulina-suero, chimp-3, quimoestatina, beta-ciclodextrina tetradecasulfato, eponemicina; fumagilina, tiomalato sódico oro, d-penicilamina (CDPT), beta-1-anticolagenasa-suero, alfa-2-antiplasmin, bisantreno, lobenzarit disódico, ácido n-(2-carboxifenil-4-cloroantrónilico disódico o "CCA", talidomida; carboxiaminoimidazol angiostático esteroide, inhibidores de metaloproteinasa tales
60

como BB94. Otros agentes anti-angiogénesis que se pueden usar incluyen anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénicos: isoformas bFGF, aFGF, FGF-5, 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 5:1359-1364.

5 En general, las células en los tumores benignos retienen sus características diferenciadas y no se dividen en un modo completamente descontrolado. Un tumor benigno usualmente es localizado y no metastásico. Los tipos específicos de tumores benignos que se pueden tratar usando los inhibidores de HDAC de la presente invención incluyen hemangiomas, adenoma hepatocelular, hemangioma cavernoso, hiperplasia nodular focal, neuromas acústicos, neurofibroma, adenoma de las vías biliares, cistoadenoma biliar, fibroma, lipomas, leiomiomas, mesoteliomas, teratomas, mixomas, hiperplasia regenerativa nodular, tracomias y granulomas piogénicos.

10 En el caso de tumores malignos, las células se vuelven indiferenciadas, no responden a las señales de control de crecimiento del cuerpo y se multiplican en un modo descontrolado. Los tumores malignos son invasivos y capaces de propagarse a sitios distantes (formando metástasis). Los tumores malignos en general se dividen en dos categorías: primarios y secundarios. Los tumores primarios surgen directamente del tejido en el que se encuentran. 15 Los tumores secundarios o metástasis son tumores que se originan en otra parte del cuerpo pero que ahora se han propagado a órganos distantes. Las rutas comunes para metástasis son el crecimiento directo en estructuras, la propagación hacia los sistemas vascular o linfático y el seguimiento por planos de tejido y espacios corporales (fluido peritoneal, líquido cefalorraquídeo, etc.).

20 Los tipos de cáncer o tumores malignos específicos, o bien primarios o secundarios, que se pueden tratar usando los inhibidores de HDAC de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, 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, glándulas suprarrenales, tejido neuronal, cabeza y cuello, colon, estómago, bronquios, riñones, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas de tipo ulcerativo y papilar, carcinoma de piel metastásico, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células 25 reticulares, mieloma, tumor de células gigantes, tumor pulmonar de células pequeñas, cálculos biliares, tumor de islotes, tumor cerebral primario, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, tumor de células vellosas, adenoma, hiperplasia, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromas intestinales, tumor del nervio corneal hiperplásico, tumor asociado a hábitos marfanoides, tumor de Wilms, seminoma, tumor de ovario, liomioma, displasia cervical y carcinoma *in situ*, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma de tejidos blandos, 30 carcinoide maligno, lesión tóxica de piel, micosis fungoide, rabdomiosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma osteogénico y otro, hipercalcemia maligna, tumor de células renales, 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 utilizar para tratar la proliferación de células anormales debido a agresiones al tejido corporal durante una cirugía. Estas agresiones pueden surgir como consecuencia de una diversidad de procedimientos quirúrgicos tales como cirugía de las articulaciones, cirugía intestinal y cicatrización de queloides. Las enfermedades que producen tejido fibrótico que se pueden tratar usando los inhibidores de HDAC de la presente invención incluyen enfisema. Los trastornos del movimiento repetitivo que se pueden tratar usando la presente invención incluyen síndrome del túnel carpiano. Un ejemplo de un trastorno proliferativo de las células que se puede tratar empleando la invención es un tumor óseo.

40 Las respuestas proliferativas asociadas con trasplante de órganos que se pueden tratar usando los inhibidores de HDAC de la invención incluyen respuestas proliferativas que contribuyen a posibles rechazos de órganos o complicaciones asociadas. Concretamente, estas respuestas proliferativas pueden ocurrir durante el trasplante del corazón, pulmón, hígado y otros órganos del cuerpo o sistemas de órganos.

45 Las angiogénesis anormales que se pueden tratar usando la presente invención incluyen aquellas angiogénesis anormales que acompañan a la artritis reumatoidea, edema y lesión cerebral relacionados con reperusión isquémica, isquemia cortical, hiperplasia de ovario e hipervascularidad, síndrome del ovario poliquístico, endometriosis, psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares como retinopatía de prematuridad (retrolental fibroplástica), degeneración macular, rechazo de injerto córneo, glaucoma neovascular y síndrome Oster Webber.

50 Los ejemplos de enfermedades asociadas con angiogénesis descontrolada que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, neovascularización retinal/coroidea y neovascularización córnea. Los ejemplos de enfermedades que incluyen algún componente de neovascularización retinal/coroidea incluyen, aunque sin limitarse a ello, enfermedades de Best, miopía, foseta del nervio óptico, enfermedades de Stargart, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, anemia drepanocítica, sarcoide, sífilis, 55 pseudoxantoma elástico enfermedades destructivas de la carótida, uveítis/vitritis crónica, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía de prematuridad, enfermedad de Eale, retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedad de Bechet, infecciones que causan rinitis o coroiditis, histoplasmosis ocular presunta, pars planitis, desprendimiento retinal crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismo y complicaciones post-láser, enfermedades asociadas con rubesis (neovascularización del ángulo) y enfermedades causadas por la proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso, incluidas todas 60

5 las formas de vitreoretinopatía proliferativa. Los ejemplos de neovascularización córnea incluyen, aunque sin limitarse a ello, queratoconjuntivitis epidérmica, deficiencia de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, queratoconjuntivitis seca, sjogrens, acné rosácea, flictenulosis, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, rechazo de injerto córneo, úlcera Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratólisis marginal, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, queratotomía radial penfigoide, glaucoma neovascular y fibroplasia retrolental, sífilis, infecciones micobacterianas, degeneración lipídica, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones de herpes simple, infecciones de herpes zóster, infecciones por protozoos y sarcoma de Kaposi.

10 Las enfermedades inflamatorias crónicas asociadas con angiogénesis descontrolada también se pueden tratar usando los 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 por lo tanto mantienen el estado inflamatorio crónico. La inhibición de la angiogénesis usando un inhibidor de HDAC solo o junto con otros agentes anti-inflamatorios puede prevenir la formación de los granulomas y aliviar así la enfermedad. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias crónicas incluyen, aunque sin limitarse a ello, enfermedades inflamatorias intestinales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis y artritis reumatoidea.

20 Las enfermedades intestinales inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se caracterizan por la inflamación crónica y la angiogénesis en diversos sitios del tubo digestivo. Por ejemplo, la enfermedad de Crohn ocurre como una enfermedad inflamatoria transmural crónica que más comúnmente afecta el íleo distal y el colon pero también puede ocurrir en cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el ano y el área perineal. Los pacientes con enfermedad de Crohn en general presentan diarrea crónica asociada con dolor abdominal, fiebre, anorexia, adelgazamiento e inflamación abdominal. La colitis ulcerosa es también una enfermedad inflamatoria y ulcerativa crónica, no específica que surge en la mucosa colónica y se caracteriza por la presencia de diarrea sanguinolenta. Estas enfermedades intestinales inflamatorias en general son causadas por la inflamación granulomatosa crónica del tubo digestivo, que comprende nuevos brotes capilares, rodeados por un cilindro de células inflamatorias. La inhibición de la angiogénesis por estos inhibidores debe inhibir la formación de los brotes y prevenir la formación de granulomas. Las enfermedades intestinales inflamatorias también exhiben manifestaciones extra intestinales, como lesiones en la piel. Dichas lesiones se caracterizan por inflamación y angiogénesis y pueden ocurrir en muchos sitios distintos del tubo digestivo. La inhibición de la angiogénesis con los inhibidores de HDAC de acuerdo con la presente invención puede reducir el flujo de células inflamatorias y prevenir la formación de lesiones.

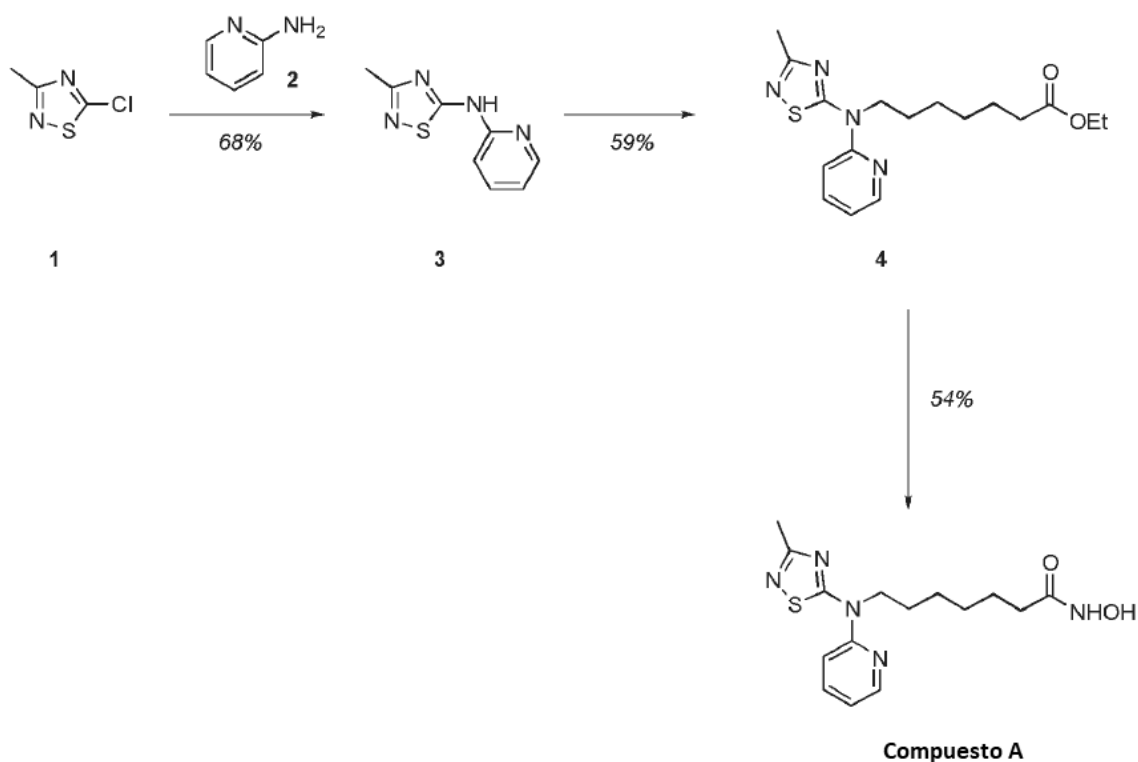
30 La sarcoidosis, otra enfermedad inflamatoria crónica, se caracteriza como un trastorno granulomatoso multisistémico. Los granulomas de esta enfermedad pueden formarse en cualquier parte del cuerpo. Por lo tanto, los síntomas dependen del sitio de los granulomas y de si la enfermedad está activa. Los granulomas son creados por los brotes capilares angiogénicos que proveen un suministro constante de células inflamatorias. Al usar los inhibidores de HDAC de acuerdo con la presente invención para inhibir la angiogénesis, se puede inhibir la formación de dichos granulomas. La psoriasis, también una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, se caracteriza por pápulas y placas de distintos 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 alivio de los síntomas al paciente.

40 La artritis reumatoidea (RA) es también una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por inflamación no específica de las articulaciones periféricas. Se cree que los vasos sanguíneos en el recubrimiento sinovial de las articulaciones se someten a angiogénesis. Además de formar nuevas redes vasculares, las células endoteliales liberan factores y especies de oxígeno reactivas que conducen al crecimiento de paño y a la destrucción del cartílago. Los factores implicados en la angiogénesis pueden contribuir activamente y ayudar a mantener el estado de inflamación crónica de la artritis reumatoidea. El tratamiento que utiliza los inhibidores de HDAC de acuerdo con 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.

50 Los compuestos de la presente invención se pueden usar además en el tratamiento de enfermedades cardíacas/de la vasculatura, como hipertrofia, hipertensión, infarto de miocardio, reperfusión, cardiopatía isquémica, angina, arritmias, hipercolesterolemia, aterosclerosis y accidente cerebrovascular. Los compuestos pueden además usarse para tratar trastornos neurodegenerativos/trastornos del SNC tales como enfermedades neurológicas agudas y crónicas, incluidos accidente cerebrovascular, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Alzheimer.

55 Los compuestos de la presente invención pueden además usarse como agentes antimicrobianos, por ejemplo, agentes antibacterianos. Por consiguiente, la invención da a conocer un compuesto para uso en el tratamiento de una infección bacteriana. Los compuestos de la presente invención se pueden usar como compuestos anti-infecciosos contra infecciones víricas, bacterianas, fúngicas y parasitarias. Los ejemplos de infecciones incluyen infecciones parasitarias por protozoos (incluidos plasmodium, Cryptosporidium parvum, toxoplasma gondii, sarcocystis neurona y Eimeria sp.)

- 5 Los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para el tratamiento de proliferación celular indeseada o descontrolada, preferiblemente para el tratamiento de tumores/hiperplasias benignas y tumores malignos, más preferiblemente para el tratamiento de tumores malignos y lo más preferiblemente para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica (CLL), cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, mesotelioma, linfoma de células T.
- 10 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, una enfermedad de células falciformes, un trastorno del SNC, una enfermedad autoinmune, rechazo de trasplante de órganos, diabetes, osteoporosis, MDS, hiperplasia prostática benigna, leucoplasia oral, un trastorno metabólico genético, una infección, Rubens-Taybi, síndrome X frágil o deficiencia antitripsina alfa-1, o para acelerar la cicatrización de heridas para proteger los folículos del vello o como inmunosupresor.
- 15 En general, dicha afección inflamatoria es una afección inflamatoria de la piel (por ejemplo psoriasis, acné y eccema), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis reumatoidea (RA), enfermedad inflamatoria de los intestinos (IBD), enfermedad de Crohn o colitis.
- En general, dicho cáncer es leucemia linfocítica crónica, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, mesotelioma o linfoma de células T.
- 20 En general, dicha enfermedad cardiovascular es hipertensión, infarto de miocardio (MI), cardiopatía isquémica (IHD) (reperusión), angina de pecho, arritmia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerosis, accidente cerebrovascular, miocarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía primaria y secundaria, es decir, dilatada (congestiva), cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, enfermedad vascular periférica, taquicardia, hipertensión arterial o trombosis.
- En general, dicho trastorno metabólico genético es fibrosis quística (CF), trastorno de biogénesis peroxisomal o adrenoleucodistrofia.
- 25 En general, los compuestos de la invención se usan como inmunosupresores después de un trasplante de órgano.
- En general, dicha infección es una infección vírica, bacteriana, fúngica o parasitaria, en particular una infección por S aureus, P acne, Candida o aspergillus.
- En general, dicho trastorno del SNC es enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica.
- 30 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 células falciformes, un trastorno del SNC, una enfermedad autoinmune, diabetes u osteoporosis, o se usan como inmunosupresores.
- 35 Los compuestos de la invención también se pueden utilizar para aliviar leucemia linfocítica crónica (CLL), cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, mesotelioma, linfoma de células T, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica o una afección inflamatoria de la piel, en particular psoriasis, acné o eccema.
- 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.
- 40 Los compuestos de la invención pueden usarse en forma profiláctica, cuando sea apropiado, para reducir la incidencia de dichas afecciones.
- En uso, se administra a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Una dosis típica oscila entre aproximadamente 0,001 y 50 mg por kg de peso corporal, de acuerdo con la actividad del compuesto específico, la edad, el peso y las condiciones del sujeto que se ha de tratar, el tipo y la gravedad de la enfermedad y la frecuencia y la ruta de administración.
- 45 Se puede ensayar la actividad inhibidora de HDAC de los compuestos de la invención mediante cualquier ensayo adecuado, p. ej., el ensayo descrito en el documento WO2008/062201,
- Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.
- Ejemplo A: N-Hidroxi-7-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)(piridin-2-il)amino]heptanamida



a. N-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-amina (3)

5-Cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol, **1** (362 mg, 2,69 mmol), 2-aminopiridina, **2** (460 mg, 2,69 mmol), tBuOK (453 mg, 4,03 mmol), (\pm) BINAP (67 mg, 0,10 mmol) y Pd₂(dba)₃ (61 mg, 0,07 mmol) se agitaron en tolueno (5 ml) a 90°C bajo Ar(g) durante 25 horas. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con CH₂Cl₂ (5 ml); se añadió luego sílice y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El material cargado seco resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc (6:1-2:1) para suministrar **3** en la forma de un sólido blanco (360 mg, 68%).

LCMS (ES): encontrado 193,1 [MH]⁺.

10 b. Etil-7-[(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)(piridin-2-il)amino]heptanoato (4)

Se añadió NaH (75 mg, 1,97 mmol) a N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-amina, **3** (360 mg, 1,87 mmol) en DMF (10 ml) a TA. Después de 15 min, se añadió etil-7-yodoheptanoato (690 mg, 2,43 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 90°C durante 3 h bajo Ar(g). Una vez enfriada hasta TA, la mezcla de reacción se vertió en salmuera (100 ml) y luego se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc (9:1-4:1) para suministrar **4** en la forma de un aceite incoloro (385 mg, 59%).

LCMS (ES): encontrado 349,3 [MH]⁺.

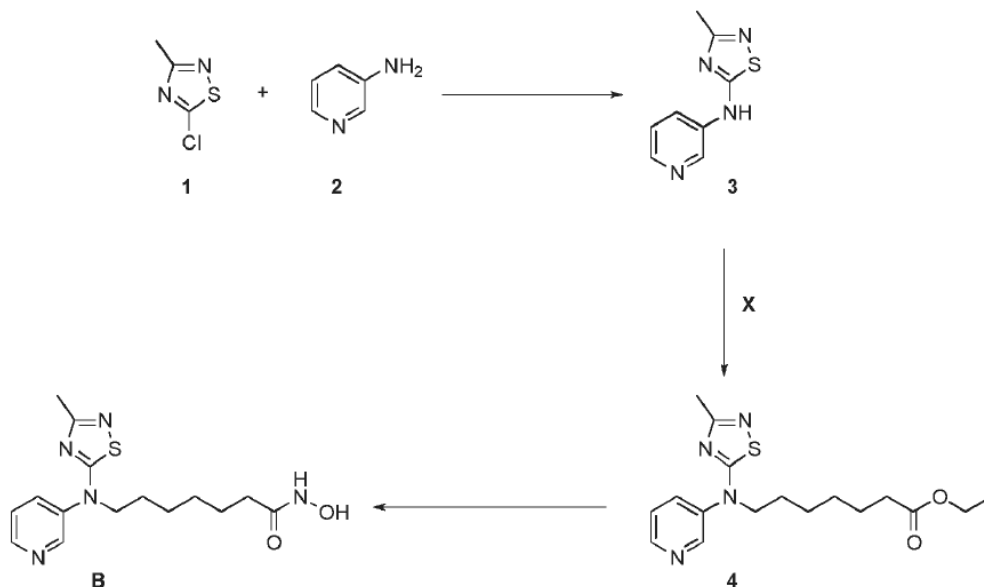
c. N-Hidroxi-7-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)(piridin-2-il)amino]heptanamida (Ejemplo A)

20 Se añadió una disolución recién preparada de NH₂OH en MeOH (1M, 25 ml) a 7-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)(piridin-2-il)amino]heptanoato, **4** (355 mg, 1,02 mmol) a 0°C seguido de KOH solubilizado en MeOH (2M, 5 ml). La mezcla de reacción se agitó luego a TA durante 21 h, se concentró posteriormente a vacío (hasta 5 ml), luego se vertió en salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y luego se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (25:1-20:1), para dar N-hidroxi-7-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)(piridin-2-il)amino]heptanamida, Ejemplo A, en la forma de un sólido blanco (184 mg, 54%).

¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ _H (ppm): 1,37-1,53 (m, 4H), 1,64 (dt, J=14,7Hz, 7,1Hz, 2H), 1,81 (dt, J=14,3Hz, 7,3Hz, 2H), 2,10 (t, J=7,3Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 4,45 (t, J=7,6Hz, 2H), 7,12 (dd, J= 7,3, 5,3Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,6Hz, 1H), 7,92 (ddd, J=8,7Hz, 7,2Hz, 1,8Hz, 1H), 8,49 (d, J=5,1Hz, 1H). LCMS (ES): encontrado 336,0 [MH]⁺.

30 Ejemplo B:

N-Hidroxi-7-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)(piridin-3-il)amino]heptanamida



i. 7-Yodohetanoato de etilo (X)



Se añadió yoduro de sodio (1,0 g, 6,67 mmol) a 7-bromoheptanoato de etilo (1,5 g, 5,97 mmol) en acetona (30 ml) y se agitó calentando a 60°C durante 18 h. Al enfriar, se añadió TBME (30 ml) y las sales se separaron por filtración y se lavaron con TBME (2 x 20 ml). El filtrado se evaporó luego y el residuo se trató con TBME (30 ml); esto luego se filtró, se lavó con TBME (2 x 20 ml) y se evaporó para dar (X) en la forma de un aceite (1,8 g, 91%).

ii. N-Hidroxi-7-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)(piridin-3-il)amirio]heptanamida

Una mezcla de 3-aminopiridina (2) (0,32 g, 3,4 mmol), 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol (1) (0,45 g, 3,34 mmol), t-butóxido de potasio (0,57 g, 5,1 mmol) y \pm BINAP (85 mg, 4% mol) en tolueno (10 ml) se desgaseó burbujeando N_2 (g) durante 10 min. Se añadió $Pd_2(dba)_3$ (78 mg, 2,5% mol) y se desgaseó burbujeando N_2 (g) durante 10 min, y la mezcla de reacción luego se calentó agitando a 90°C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con CH_2Cl_2 y se evaporó en sílice. La purificación en sílice, eluyendo con petróleo/EtOAc (1:1-0:1), proporcionó un sólido amarillo. Este sólido se disolvió posteriormente en CH_2Cl_2 /metanol (1:1) (100 ml) y se agitó suavemente con resina MP-TMT (0,57 g). Después de 1 día, la resina se eliminó por filtración, y el filtrado se evaporó para suministrar (3) en la forma de un sólido (340 mg, 51%).

LCMS (ES): encontrado 193,0 $[MH]^+$.

Se añadió NaH (60% en aceite) (78 mg) a una disolución de N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-3-amina (3) (340 mg, 1,77 mmol) en DMF (10 ml). Después de 1 h, se añadió 7-yodohetanoato de etilo (X) (650 mg, 2,2 mmol) en DMF (2 ml), y la mezcla de reacción se calentó bajo N_2 (g) agitando a 70°C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se vertió en disolución saturada de salmuera y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. La purificación en sílice, eluyendo con petróleo/EtOAc (1:1-1:3) suministró (4) un aceite anaranjado (500 mg, 81%). LCMS (ES): encontrado 349,0 $[MH]^+$.

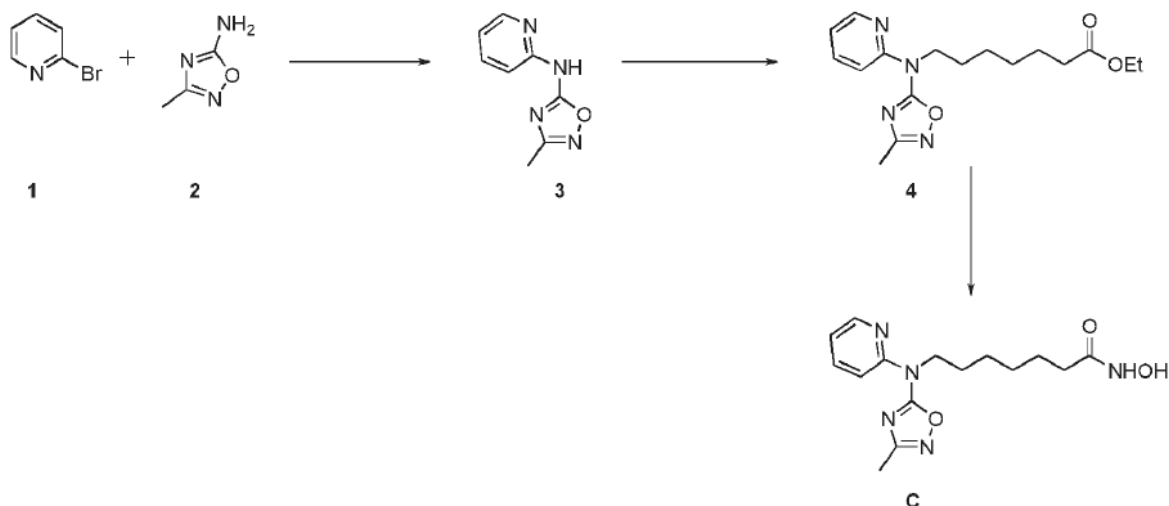
Se añadió disolución acuosa al 50% de hidroxilamina (4 ml) a una disolución de 7-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)(piridin-3-il)amino]heptanoato de etilo (4) (250 mg, 0,71 mmol) en metanol (4ml), y la disolución resultante se agitó a 30°C durante 24 h. Asimismo se añadió luego disolución acuosa al 50% de hidroxilamina (2 ml) y se siguió calentando a 30°C durante otras 24 h. La mezcla de reacción se evaporó y se azeotropó con tolueno (x 2). La purificación en sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 /MeOH (1:0-8:1), proporcionó N-hidroxi-7-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)(piridin-3-il)amino]heptanamida, Ejemplo B, en la forma de un aceite anaranjado (5 mg, 2%).

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ : 8,49-8,79 (m, 2H), 7,84 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 3,93 (t, $J=6,2$ Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,04-2,24 (m, 2H), 1,55-1,75 (m, 4H), 1,28-1,42 (m, 4H).

LCMS (ES): encontrado 336,0 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo C:

5 N-Hidroxi-7-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida



2-Bromopiridina (1) (1,0 g, 6,32 mmol), 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-amina (2) (0,94 g, 9,49 mmol), Xantphos (0,37 g, 0,63 mmol) y Cs_2CO_3 (4,1 g, 12,64 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,28 g, 0,31 mmol) a la mezcla de reacción, que se calentó a 90°C durante 30 h. Luego se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y subsiguientemente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para dar 3-metil-N-(piridin-2-il)1,2,4-oxadiazol-5-amina (3) en la forma de un sólido blanco (0,70 g, 63%).

15 LCMS (ES): Encontrado 177,1 $[\text{MH}]^+$.

Se añadió NaH (60%) (42 mg, 1,01 mmol) en porciones a 3-metil-N-(piridin-2-il)1,2,4-oxadiazol-5-amina (3) (178 mg, 1,01 mmol) en DMF (5 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió luego 7-yodoheptanoato de etilo (373 mg, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C bajo Ar(g) durante 1h en la oscuridad. La mezcla de reacción se vertió luego en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y luego se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) a 7-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(piridin-2-il)amino)heptanoato de etilo (4) en la forma de un sólido blanco (134 mg, 40%).

LCMS (ES): Encontrado 333,3 $[\text{MH}]^+$.

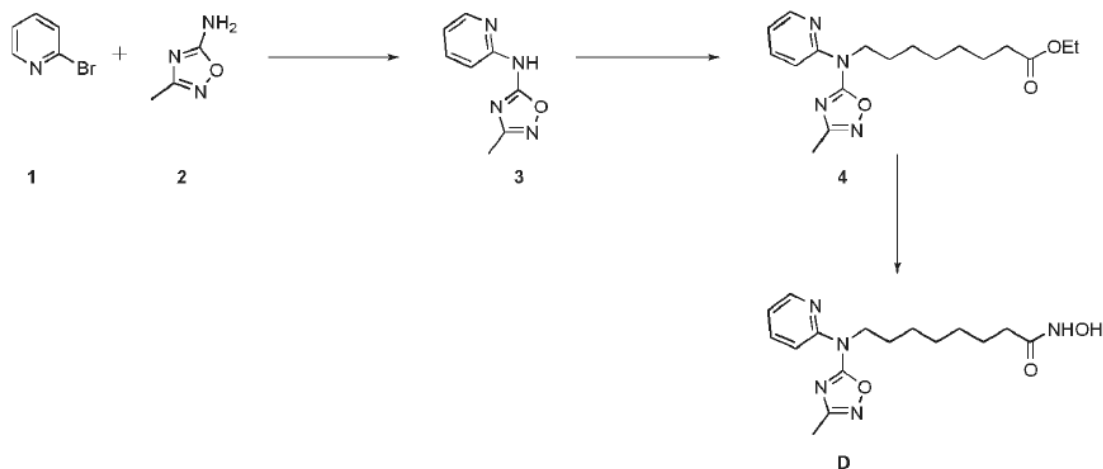
Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH [se añadió KOH (1,13 g, 20,18 mmol) en MeOH (10 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,40 g, 20,18 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C]. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0°C , luego se filtró para eliminar las sales; Después se añadió a (4) (134 mg, 0,40 mmol), y luego se trató con KOH (226 mg, 4,03 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h y luego se concentró al vacío, se vertió en salmuera/ H_2O (15 ml/35 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) para dar N-hidroxi-7-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida, Ejemplo C, en la forma de un sólido amarillo pálido (46 mg, 40%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,33 (br. s., 1H), 8,66 (br. s., 1H), 8,42-8,49 (m, 1H), 7,84-7,94 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 4,15 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,90 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,19-1,32 (m, 4H).

LCMS (ES): Encontrado 320,1 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo D:

N-Hidroxi-8-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(piridin-2-il)amino)octanamida



i. 8-Yodooctanoato de etilo

- 5 Una mezcla de 8-bromooctanoato de etilo (5 g, 19,9 mmol) y yoduro de sodio (2,98 g, 19,9 mmol) en acetona (50 ml) se calentó a 60°C en nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, usando EtOAc/Hexano (1:90) como eluyente, proporcionó 8-yodooctanoato de etilo como un líquido incoloro (5,5 g, 93,2%).

LCMS (ES): Encontrado 299,2 [MH]⁺.

10 ii. N-hidroxi-8-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il) (piridin-2-il)amino)octanamida (D)

- NaH (60%) (35 mg, 0,85 mmol) se añadió en porciones a 3-metil-N-(piridin-2-il)1,2,4-oxadiazol-5-amina (3) (150 mg, 0,85 mmol) en DMF (5 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción luego se agitó durante 20 min, y se añadió luego etil-8-yodooctanoato (330 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C bajo Ar(g) por 1h en la oscuridad, después se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para suministrar 8-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(piridin-2-il)amino)octanoato de etilo (4) en la forma de un sólido blanco (134 mg, 40%).

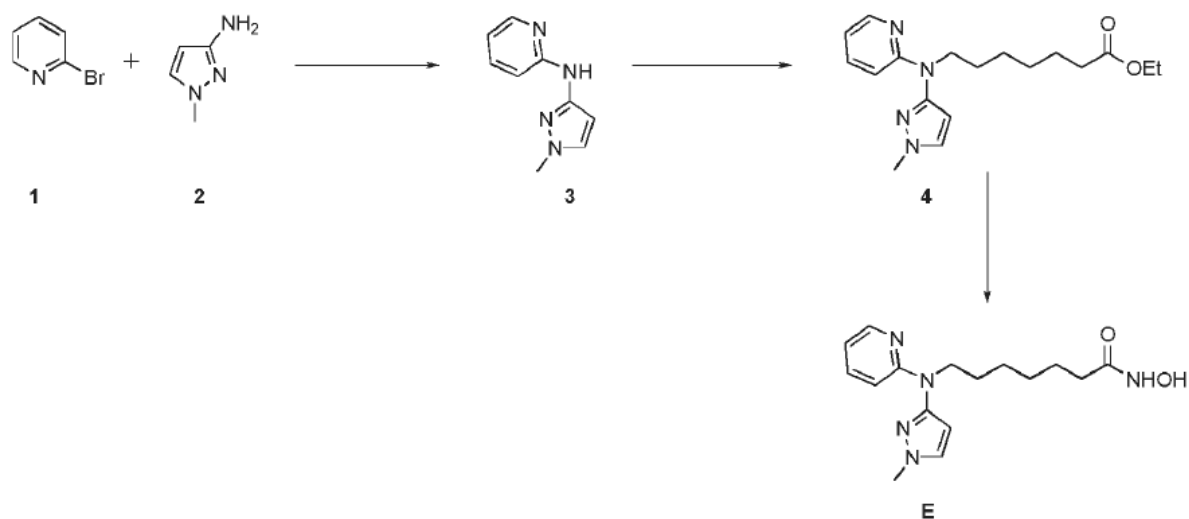
LCMS (ES): Encontrado 347,2 [MH]⁺.

- 20 Se preparó una disolución fresca de NH₂OH en MeOH [se añadió KOH (1,09 g, 19,50 mmol) en MeOH (10 ml) a NH₂OH.HCL (1,35 g, 19,50 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C]. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0°C, luego se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a (4) (135 mg, 0,39 mmol) y después se trató con KOH (218 mg, 3,9 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h y luego se concentró al vacío, se vertió en salmuera/H₂O (15 ml/35 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) para dar N-hidroxi-8-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(piridin-2-il)amino)octanamida, Ejemplo D, en la forma de un sólido amarillo (12,2 mg, 40%).

- 25 ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ: 8,44 (dt, J=4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,82-7,87 (m, 2H), 7,21 (td, J=5,1, 2,9 Hz, 1H), 4,16-4,25 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,66-1,76 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 2H), 1,30-1,41 (m, 6H).
30 LCMS (ES): Encontrado 334,3 [MH]⁺.

Ejemplo E:

N-Hidroxi-7-((1-metil-1H-pirazol-3-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida



2-Bromopiridina (1) (1,0 g, 6,3 mmol), 1-metil-1H-pirazol-3-amina (2) (0,79 g, 8,2 mmol), Xantphos (0,37 g, 0,63 mmol) y Cs_2CO_3 (4,1 g, 12,6 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción luego se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,29 g, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. Luego se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para dar N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-amina (3) en la forma de un sólido amarillo (0,75 g, 68%).

LCMS (ES): Encontrado 175,2 $[\text{MH}]^+$.

Se añadió NaH (60%) (48 mg, 1,2 mmol) en porciones a N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-amina (3) (200 mg, 1,1 mmol) en DMF (8 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 20 min y se añadió etil-7-yodoheptanoato (428 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad; después se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 7-((1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)amino)heptanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (170 mg, 44%).

LCMS (ES): Encontrado 331,4 $[\text{MH}]^+$.

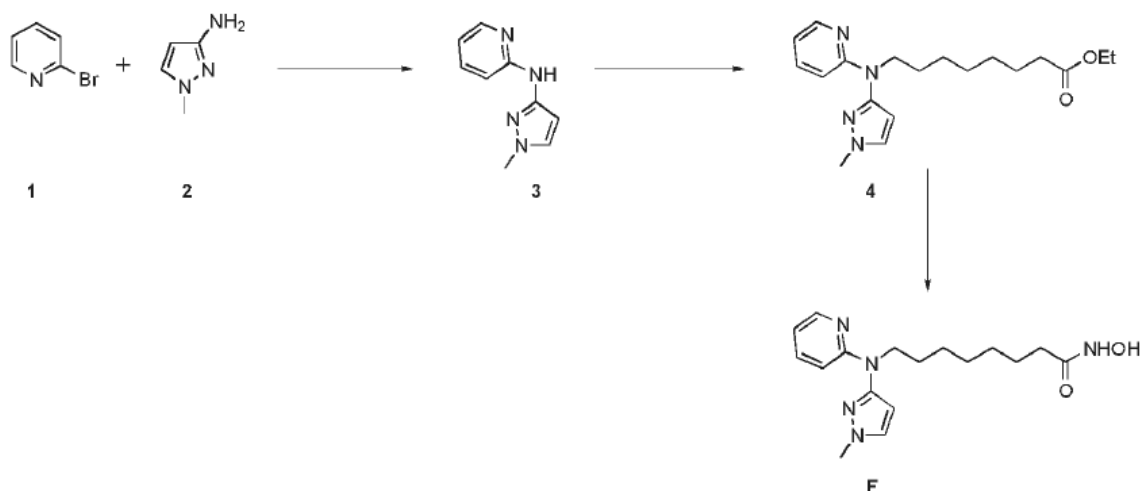
Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH [se añadió KOH (1,44 g, 25,7 mmol) en MeOH (5 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,7 g, 25,7 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0°C , luego se filtró para eliminar las sales; se añadió luego a (4) (170 mg, 0,51 mmol), y se trató con KOH (288 mg, 5,1 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h y después se concentró al vacío (aprox. 200 ml), se vertió en salmuera/ H_2O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) para dar N-hidroxi-7-((1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)amino)heptanamida, Ejemplo E, en la forma de un líquido amarillo (45 mg, 26%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,32 (br. s, 1H), 8,66 (br. s., 1H), 8,14 (dd, $J=4,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J=6,4, 5,3$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 3,82-3,90 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,91 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,55 (br. s., 1H), 1,39-1,50 (m, 2H), 1,11-1,33 (m, 4H).

LCMS (ES): Encontrado 318,2 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo F:

N-Hidroxi-8-((1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)amino)octanamida



Se combinaron 2-bromopiridina (1) (1,0 g, 6,3 mmol), 1-metil-1H-pirazol-3-amina (2) (0,79 g, 8,2 mmol), Xantphos (0,366 g, 0,63 mmol) y Cs_2CO_3 (4,1 g, 12,6 mmol) en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,289 g, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó luego a 90°C durante 30 h. Después se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron posteriormente al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para dar N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-amina (3) en la forma de un sólido amarillo (0,75 g, 68%).

LCMS (ES): Encontrado 175,2 $[\text{MH}]^+$.

Se añadió NaH (60%) (60,3 mg, 1,5 mmol) en porciones a (3) (250 mg, 1,4 mmol) en DMF (10 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción luego se agitó durante 20 min y se añadió etil-8-yodooctanoato (556 mg, 1,8 mmol). Se agitó luego a 70°C bajo Ar(g) durante 1h en la oscuridad, después se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:70) para suministrar 8-((1-metil-1H-pirazol-3-il)(piridin-2-il)amino)octanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (60 mg, 20%).

LCMS (ES): Encontrado 345,2 $[\text{MH}]^+$.

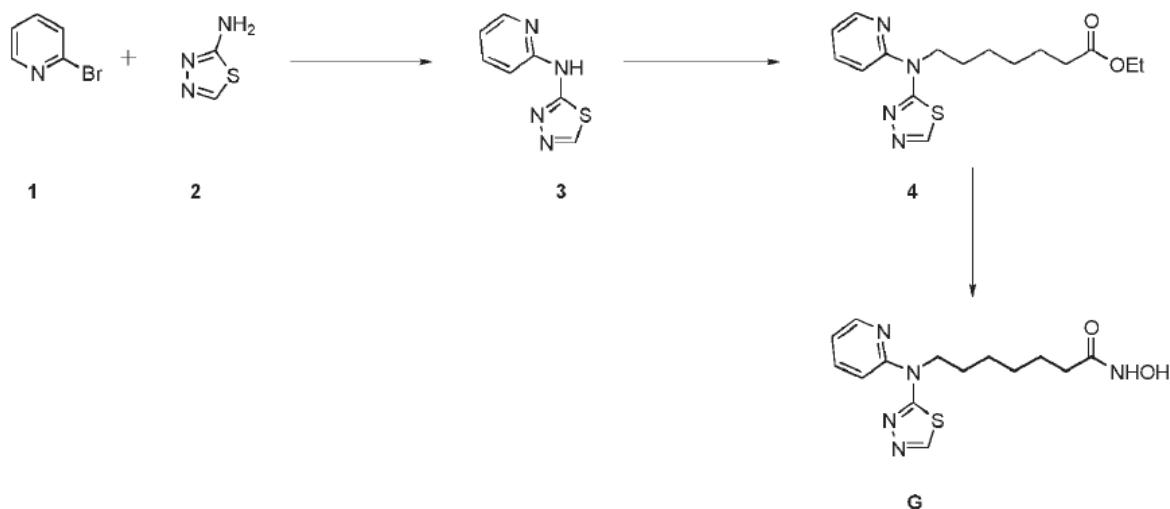
Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH [se añadió KOH (578 mg, 10,3 mmol) en MeOH (10 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (716 mg, 10,3 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C]. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0°C , luego se filtró para eliminar las sales; el filtrado luego se añadió a (4) (71 mg, 0,20 mmol) y después se trató con KOH (115 mg, 2,06 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h y después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/ H_2O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) para dar N-hidroxi-8-((1-metil-1H-pirazol-3-il)(piridin-2-il)amino)octanamida, Ejemplo F, en la forma de un semisólido amarillo ligero (15 mg, 21%).

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,08 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 6,62-6,74 (m, 2H), 6,12 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 3,82-3,91 (m, 5H), 2,07 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,51-1,70 (m, 4H), 1,22-1,40 (m, 6H).

LCMS (ES): Encontrado 332,2 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo G

N-Hidroxi-7-(piridin-2-il(1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)heptanamida



Se combinaron 2-bromopiridina (1) (1,0 g, 6,3 mmol), 1,3,4-tiadiazol-2-amina (2) (0,64 g, 6,3 mmol), Xantphos (0,366 g, 0,63 mmol) y Cs_2CO_3 (3,09 g, 9,4 mmol) en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,289 g, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. Después se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para dar N-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (3) en la forma de un sólido amarillo (0,33 g, 30%).

LCMS (ES): Encontrado 179,0 $[\text{MH}]^+$.

Se añadió NaH (60%) (32,8 mg, 0,8 mmol) en porciones a (3) (126 mg, 0,78 mmol) en DMF (5 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-7-yodoheptanoato (288 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad, luego se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 7-(piridin-2-il(1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)heptanoato de etilo en la forma de un semisólido amarillento (110 mg, 44%).

LCMS (ES): Encontrado 335,2 $[\text{MH}]^+$.

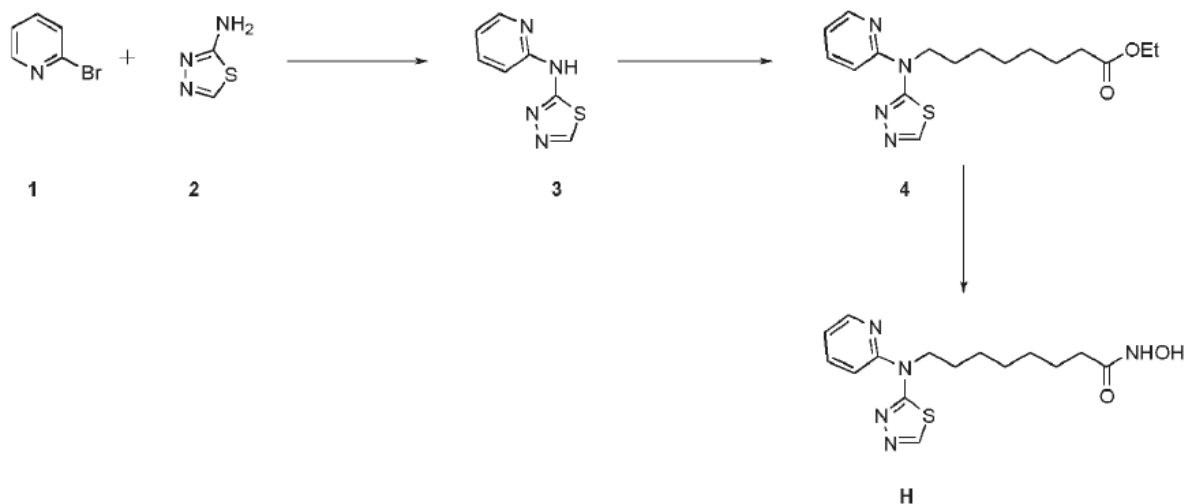
Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH:[se añadió KOH (1,84 g, 32,9 mmol) en MeOH (15 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2,28 g, 32,9 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C , luego se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 7-(piridin-2-il(1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)heptanoato de etilo (4) (220 mg, 0,65 mmol) seguido de KOH (369 mg, 6,58 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera / H_2O (30 ml / 70 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 1:9) para dar N-hidroxi-7-(piridin-2-il(1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)heptanamida, Ejemplo G, en la forma de un líquido amarillo (7 mg, 3%).

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,89 (s, 1H), 8,41 (dd, $J=4,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,88 (ddd, $J=8,6, 7,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J=7,0, 5,0$ Hz, 1H), 4,37-4,48 (m, 2H), 2,10 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,82 (dt, $J=15,0, 7,6$ Hz, 2H), 1,64 (dt, $J=14,5, 7,3$ Hz, 2H), 1,37-1,54 (m, 4H).

LCMS (ES): Encontrado 322,1 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo H

N-Hidroxi-8-(piridin-2-il(1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)octanamida



Se añadió NaH (60%) (41,0 mg, 1,03 mmol) en porciones a N-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (3) (de conformidad con el Ejemplo G anterior) (176 mg, 0,98 mmol) en DMF (5 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min, y se añadió etil-8-yodooctanoato (382 mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1h en la oscuridad, luego se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 8-(piridin-2-il(1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)octanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (66 mg, 19%).

10 LCMS (ES): Encontrado 349,1 [MH]⁺.

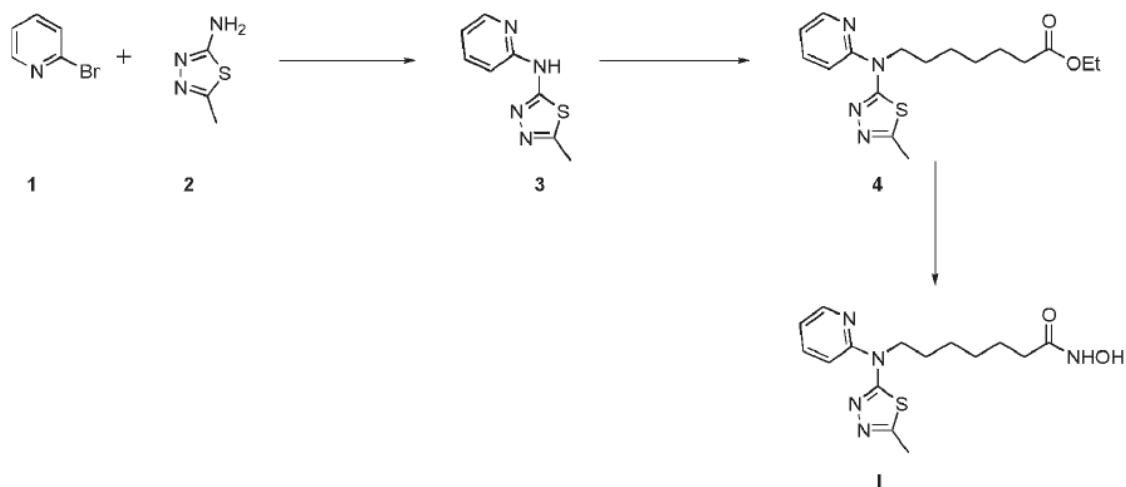
Se preparó una disolución fresca de NH₂OH en MeOH: [se añadió KOH (531 mg, 9,46 mmol) en MeOH (10 ml) a NH₂OH.HCl (657 mg, 9,46 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C, luego se filtró para eliminar las sales; el filtrado después se añadió a 8-(piridin-2-il(1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)octanoato de etilo (4) (66 mg, 0,18 mmol) seguido de KOH (106 mg, 1,8 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/H₂O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) para dar N-hidroxi-8-(piridin-2-il(1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)octanamida, Ejemplo H, en la forma de un sólido amarillo ligero (15 mg, 23%).

20 ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ: 8,89 (s, 1H), 8,40 (dd, J=4,7, 0,9 Hz, 1H), 7,79-7,94 (m, 1H), 7,29 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=7,1, 5,0 Hz, 1H), 4,42 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,09 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,81 (quin, J=7,2 Hz, 2H), 1,62 (quin, J=7,3 Hz, 2H), 1,24-1,52 (m, 6H).

LCMS (ES): Encontrado 336,1 [MH]⁺.

Ejemplo I

25 N-Hidroxi-7-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida



Se combinaron 2-bromopiridina (1) (1,0 g, 6,3 mmol), 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (2) (0,947 g, 8,2 mmol), Xantphos (0,366 g, 0,63 mmol) y Cs_2CO_3 (3,09 g, 9,4 mmol) en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,289 g, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. Después se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para dar 5-metil-N-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (3) en la forma de un sólido amarillo (0,22 g, 18%).

LCMS (ES): Encontrado 193,2 $[\text{MH}]^+$.

Se añadió NaH (60%) (43,7 mg, 1,0 mmol) a 5-metil-N-(piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (3) (220 mg, 1,0 mmol) en DMF (5 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-7-yodoheptanoato (403 mg, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad, luego se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 7-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (128 mg, 33%).

LCMS (ES): Encontrado 349,1 $[\text{MH}]^+$.

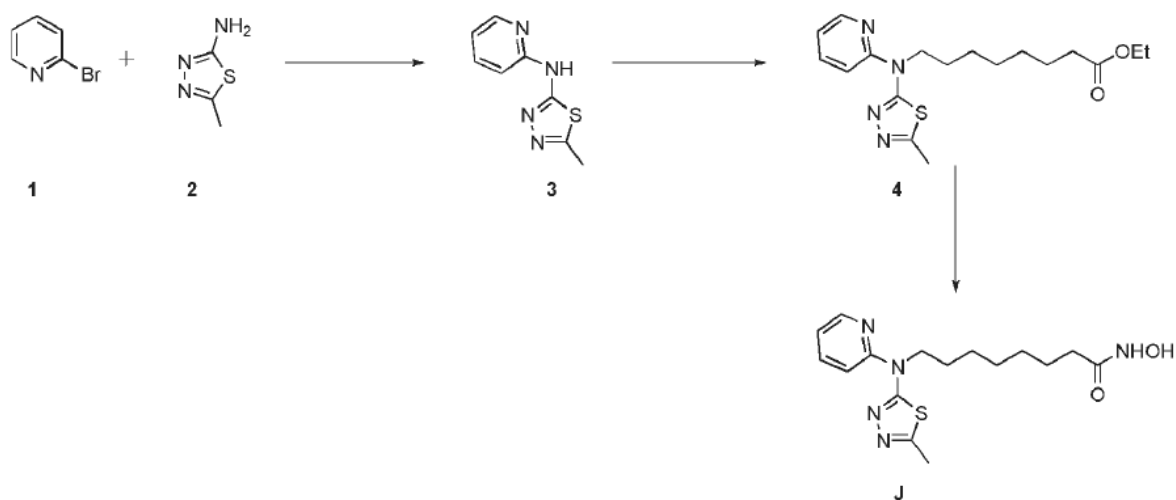
Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH: [se añadió KOH (1,03 g, 18,5 mmol) en MeOH (15 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,28 g, 18,5 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C , luego se filtró para eliminar las sales; el filtrado después se añadió a 7-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanoato de etilo (4) (128 mg, 0,37 mmol) seguido de KOH (207 mg, 3,7 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, luego se concentró al vacío, se vertió en salmuera/ H_2O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) para dar N-hidroxi-7-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida, Ejemplo I, en la forma de un líquido amarillo ligero (22 mg, 17,8%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,38 (dd, $J=4,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,86 (ddd, $J=8,7, 7,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J=6,9, 5,0$ Hz, 1H), 4,31-4,41 (m, 2H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,52-3,58 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,10 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,80 (dt, $J=15,1, 7,6$ Hz, 2H), 1,64 (dt, $J=14,5, 7,4$ Hz, 2H), 1,37- 1,53 (m, 2H).

LCMS (ES): Encontrado 336,4 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo J

N-Hidroxi-8-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)(piridin-2-il)amino)octanamida



Se añadió NaH (60%) (42,0 mg, 1,0 mmol) en porciones a 5-metil-N-(piridin-2- il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (3) (de conformidad con el Ejemplo I anterior) (195 mg, 1,0 mmol) en DMF (5 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-8-yodooctanoato (393 mg, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad, luego se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar (4) en la forma de un sólido amarillo (76 mg, 20%).

LCMS (ES): Encontrado 362,5 [MH]⁺.

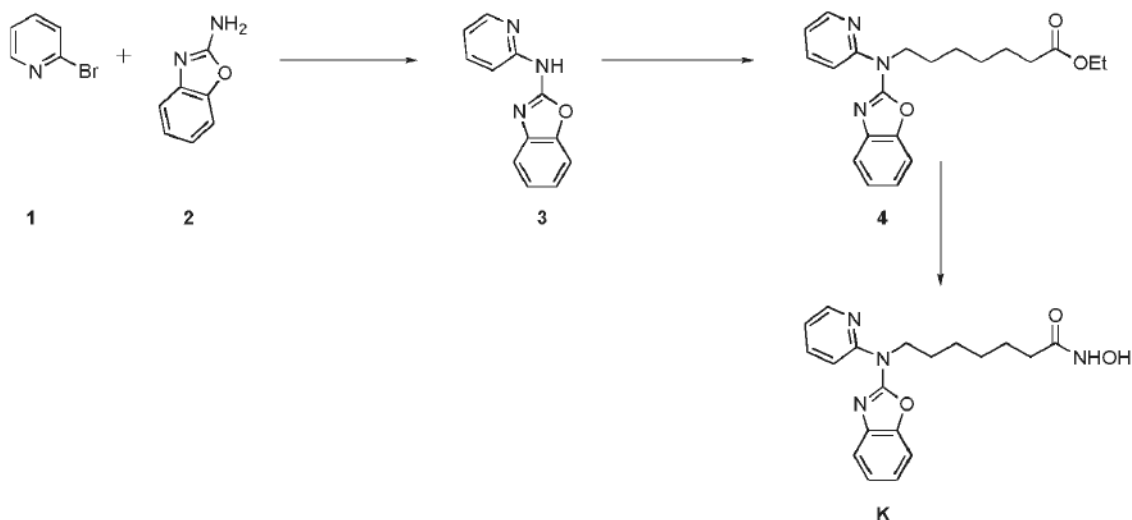
Se preparó una disolución fresca de NH₂OH en MeOH: [se añadió KOH (588 mg, 10,4 mmol) en MeOH (10 ml) a NH₂OH.HCl (729 mg, 10,4 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C, después de filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 8-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)(piridin-2- il)amino)octanoato de etilo (4) (76 mg, 0,2 mmol) seguido de KOH (117 mg, 2,0 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/H₂O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) para dar N-hidroxi-8-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)(piridin-2-il)amino)octanamida, Ejemplo J, en la forma de un sólido amarillo ligero (8 mg, 11%).

¹H NMR (METANOL-d₄) δ: 8,38 (ddd, J=4,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,86 (ddd, J=8,7, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,06 (ddd, J=7,2, 4,9, 0,6 Hz, 1H), 4,32- 4,40 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,09 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,80 (quin, J=7,5 Hz, 2H), 1,62 (quin, J=7,4 Hz, 2H), 1,32-1,51 (m, 6H).

LCMS (ES): Encontrado 350,1 [MH]⁺.

Ejemplo K

7-(Benzo[d]oxazol-2-il)(piridin-2-il)amino)-N-hidroxiheptanamida



Se combinaron 2-bromopiridina (1) (1,0 g, 6,3 mmol), benzo[d]oxazol-2-amina (2) (0,871 g, 6,4 mmol), Xantphos (0,366 g, 0,63 mmol) y Cs₂CO₃ (3,09 g, 9,4 mmol) en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con N₂(g) y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego Pd₂(dba)₃ (0,289 g, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. Luego se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para dar N-(piridin-2- il)benzo[d]oxazol-2-amina (3) en la forma de un sólido amarillo (0,8 g, 60%).

LCMS (ES): Encontrado 212,1 [MH]⁺.

Se añadió NaH (60%) (35,3 mg, 0,50 mmol) en porciones a N-(piridin-2- il)benzo[d]oxazol-2-amina (3) (162 mg, 0,48 mmol) en DMF (5 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-7-yodoheptanoato (179 mg, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad, luego se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 7-(benzo[d]oxazol-2-il(piridin-2-il)amino)heptanoato de etilo en la forma de un sólido amarillo (80 mg, 28%).

LCMS (ES): Encontrado 368,1 [MH]⁺.

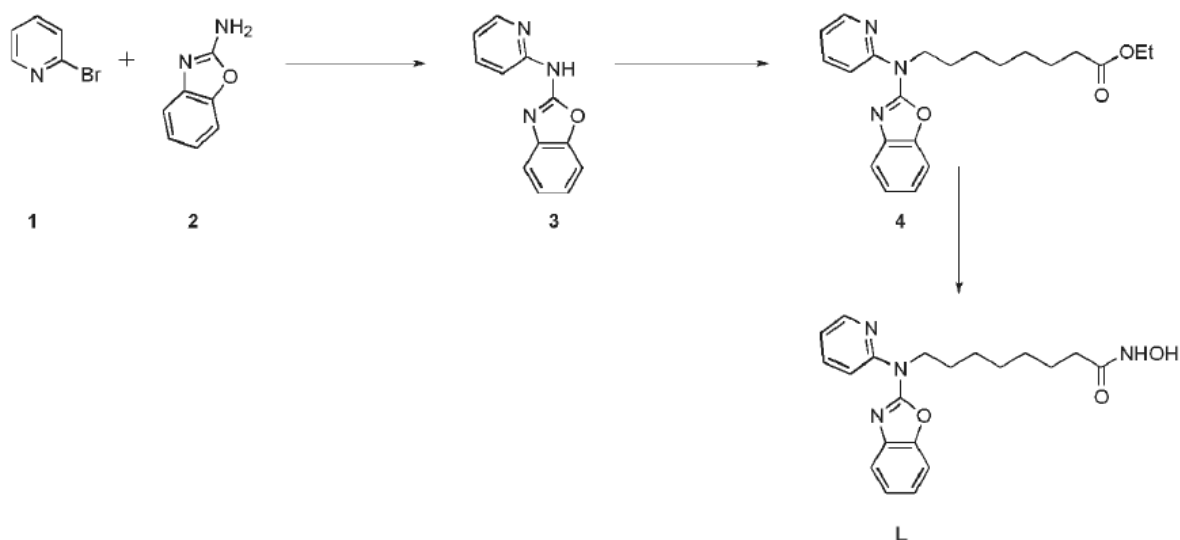
Se preparó una disolución fresca de NH₂OH en MeOH: [se añadió KOH (1,06 g, 18,9 mmol) en MeOH (15 ml) a NH₂OH.HCl (1,31 g, 18,9 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C, luego se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 7-(benzo[d]oxazol-2-il(piridin-2-il)amino)heptanoato de etilo (3) (80 mg, 0,37 mmol) seguido de KOH (212 mg, 3,7 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/H₂O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) para dar 7-(benzo[d]oxazol-2-il(piridin-2-il)amino)-N-hidroxiheptanamida, Ejemplo K, en la forma de un líquido blanquecino (20 mg, 25%).

¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ: 8.43-8.47 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.25 (td, J=7.7, 1,1 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=5,9, 5,0, 2,4 Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 4.24-4.32 (m, 2H), 2.07 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1,79 (quin, J=7.4 Hz, 2H), 1,60 (dt, J=14.4, 7.2 Hz, 2H), 1,33-1,47 (m, 4H).

LCMS (ES): Encontrado 355,4 [MH]⁺.

Ejemplo L

8-(Benzo[d]oxazol-2-il(piridin-2-il)amino)-N-hidroxiocetanamida



Se añadió NaH (60%) (53,7 mg, 1,34 mmol) en porciones a N-(piridin-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (3) (de conformidad con el Ejemplo K anterior) (265 mg, 1,28 mmol) en DMF (8 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-8-yodooctanoato (495 mg, 1,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad, luego se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 8-(benzo[d]oxazol-2-il(piridin-2-il)amino)octanoato de etilo (4) como un sólido amarillo (210 mg, 43%).

LCMS (ES): Encontrado 382,4 [MH]⁺.

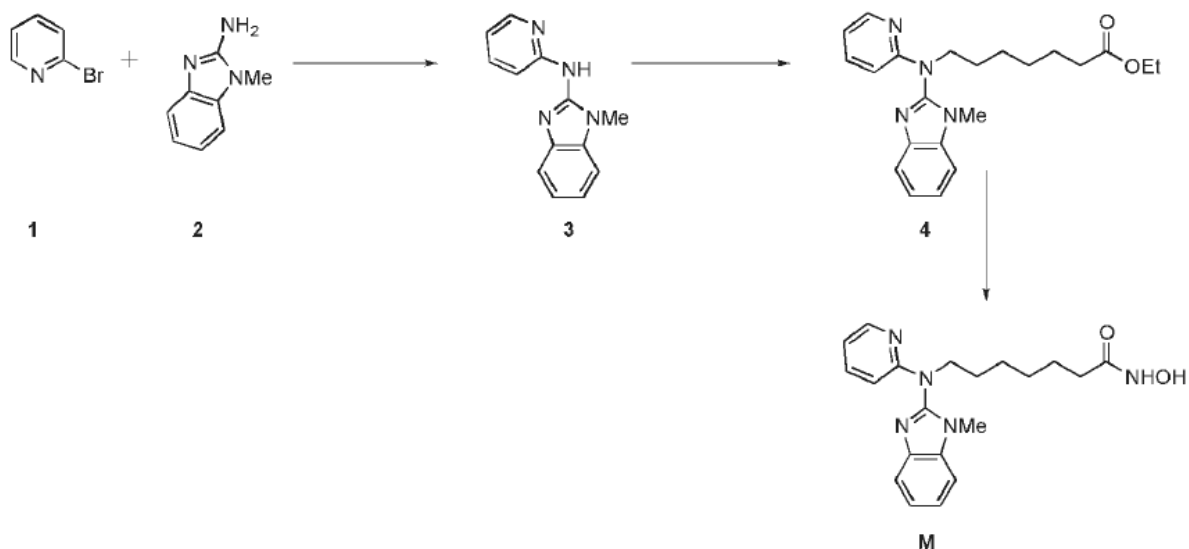
Se preparó una disolución fresca de NH₂OH en MeOH: [se añadió KOH (1,56 mg, 27,8 mmol) en MeOH (15 ml) a NH₂OH.HCl (1,94 g, 27,8 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0°C, luego se filtró para eliminar las sales; el filtrado luego se añadió a 8-(benzo[d]oxazol-2-il(piridin-2-il)amino)octanoato de etilo (4) (210 mg, 0,55 mmol) seguido de KOH (313 mg, 5,57 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, luego se concentró al vacío, se vertió en salmuera/H₂O (30 ml/70 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) para dar 8-(benzo[d]oxazol-2-il(piridin-2-il)amino)-N-hidroxiocetanamida, Ejemplo L, en la forma de un sólido pardo ligero (67 mg, 33%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,33 (br. s., 1H), 8,68 (br. s., 1H), 8,46 (ddd, J=4,8, 1,8, 1,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,88 (td, J=7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=18,6, 7,4 Hz, 2H), 7,25 (td, J=7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 4,20- 4,31 (m, 2H), 1,90 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,64-1,75 (m, 2H), 1,45 (dt, J=14,6, 7,3 Hz, 2H), 1,14-1,36 (m, 6H).

LCMS (ES): Encontrado 369,1 [MH]⁺.

Ejemplo M

N-Hidroxi-7-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida



5 Se combinaron 2-bromopiridina (1) (1,0 g, 6,3 mmol), 2-amino-1-metilbencimidazol (2) (1,21 g, 6,9 mmol), Xantphos (0,37 g, 0,63 mmol) y Cs_2CO_3 (4,1 g, 12,6 mmol) en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,289 g, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. Luego se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para dar 1-metil-N-(piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (3) en la forma de un sólido amarillo (0,35 g, 25%). LCMS (ES): Encontrado 225,1 $[\text{MH}]^+$.

10 Se añadió NaH (60%) (27 mg, 0,68 mmol) en porciones a 1-metil-N-(piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (3) (147 mg, 0,65 mmol) en DMF (5 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-7-yodoheptanoato (242 mg, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) por 1 h en la oscuridad, luego se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 7-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (160 mg, 64%).

LCMS (ES): Encontrado 381,2 $[\text{MH}]^+$.

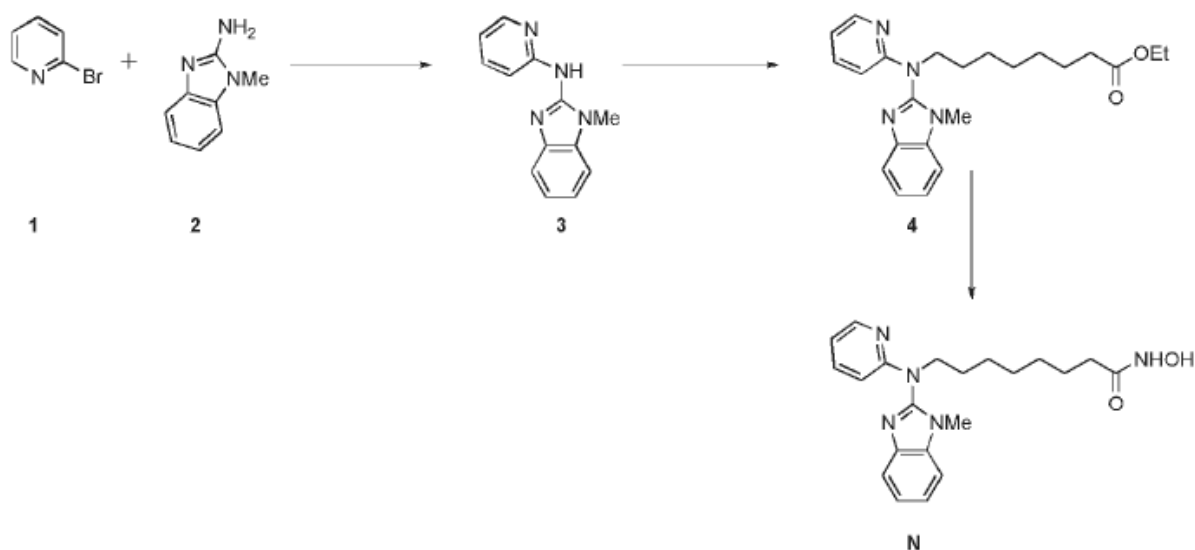
20 Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH: [se añadió KOH (0,59 g, 10,5 mmol) en MeOH (15 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,73 g, 10,5 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C , luego se filtró para eliminar las sales; el filtrado luego se añadió a 7-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanoato de etilo (4) (160 mg, 0,42 mmol) seguido de KOH (236 mg, 4,2 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/ H_2O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:90) para dar N-hidroxi-7-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(piridin-2-il)amino)heptanamida, Ejemplo M, en la forma de un líquido amarillo ligero (10 mg, 6%).

30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,32 (br. s, 1H), 8,65 (br. s, 1H), 8,15-8,20 (m, 1H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,58 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,23 (dtd, $J=18,1, 7,4, 1,2$ Hz, 2H), 6,86 (dd, $J=7,0, 5,2$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,93-4,00 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,90 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,59-1,70 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,28 (d, $J=9,8$ Hz, 4H).

LCMS (ES): Encontrado 368,2 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo N

N-Hidroxi-8-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(piridin-2-il)amino)octanamida



Se añadió NaH (60%) (32,8 mg, 0,82 mmol) en porciones a 1-metil-N-(piridin- 2-ol)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (3) (como en el Ejemplo M anterior) (175 mg, 0,78 mmol) en DMF (5 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción luego se agitó durante 20 min y se añadió etil-8-yodooctanoato (302 mg, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad, luego se vertió en agua desmineralizada (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 8-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(piridin-2-il)amino)octanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (60 mg, 19%).

10 LCMS (ES): Encontrado 395,2 [MH]⁺.

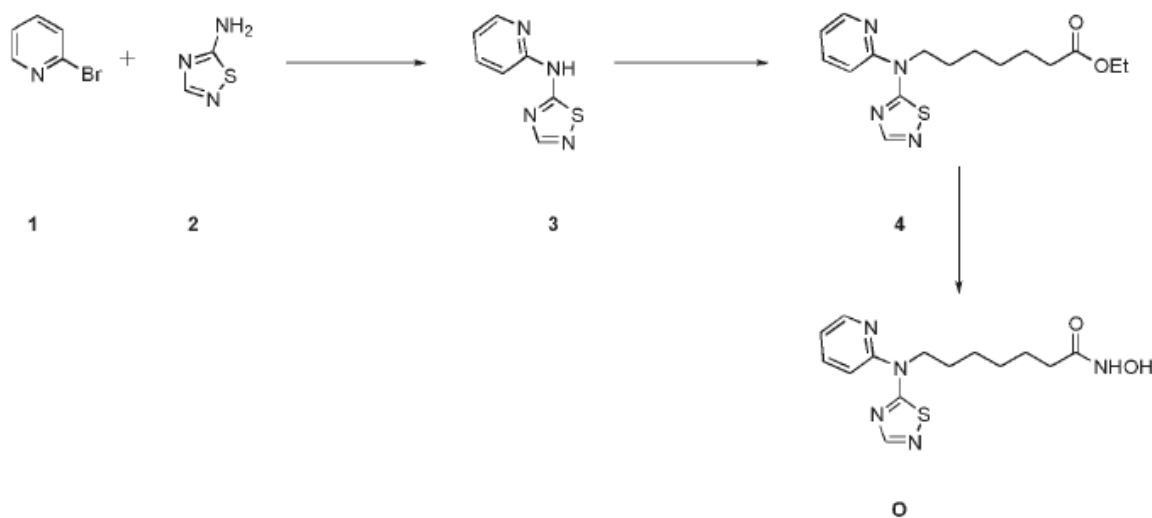
Se preparó una disolución fresca de NH₂OH en MeOH: [se añadió KOH (426 mg, 7,6 mmol) en MeOH (10 ml) a NH₂OH.HCl (526 mg, 7,6 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C, después se filtró para eliminar las sales, el filtrado luego se añadió a 8-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(piridin-2-il)amino)octanoato de etilo (4) (60 mg, 0,15 mmol) seguido de KOH (85,2 mg, 1,52 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/H₂O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) para dar N-hidroxi-8-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(piridin-2-il)amino)octanamida, Ejemplo N, en la forma de un sólido amarillo ligero (11 mg, 18%).

20 ¹H NMR (400 MHz, METANOL-d₄) δ: 8,17 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,57-7,67 (m, 2H), 7,47 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,25-7,36 (m, 2H), 6,87 (dd, J=6,9, 5,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,01-4,08 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,04 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,73 (quin, J=7,1 Hz, 2H), 1,56 (quin, J=7,2 Hz, 2H), 1,29-1,43 (m, 6H).

LCMS (ES): Encontrado 382,4 [MH]⁺.

Ejemplo O

25 N-Hidroxi-7-(piridin-2-il)(1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)heptanamida



Se combinaron 2-bromopiridina (1) (1,0 g, 6,3 mmol), 1,2,4-tiadiazol-5-amina (2) (0,830 g, 8,22 mmol), Xantphos (0,366 g, 0,63 mmol) y Cs_2CO_3 (3,09 g, 9,4 mmol) en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,289 g, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. Después se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para dar N-(piridin-2-il)1,2,4-tiadiazol-5-amina (3) en la forma de un sólido amarillo (0,188 g, 16%).

LCMS (ES): Encontrado 179,0 $[\text{MH}]^+$

Se añadió NaH (60%) (43,6 mg, 1,09 mmol) en porciones a N-(piridin-2-il)1,2,4-tiadiazol-5-amina (3) (185 mg, 1,03 mmol) en DMF (5 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción después se agitó durante 20 min y se añadió etil-7-yodoheptanoato (383 mg, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad, luego se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 7-(piridin-2-il(1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)heptanoato de etilo en la forma de un sólido amarillo (139 mg, 39%).

LCMS (ES): Encontrado 335,1 $[\text{MH}]^+$

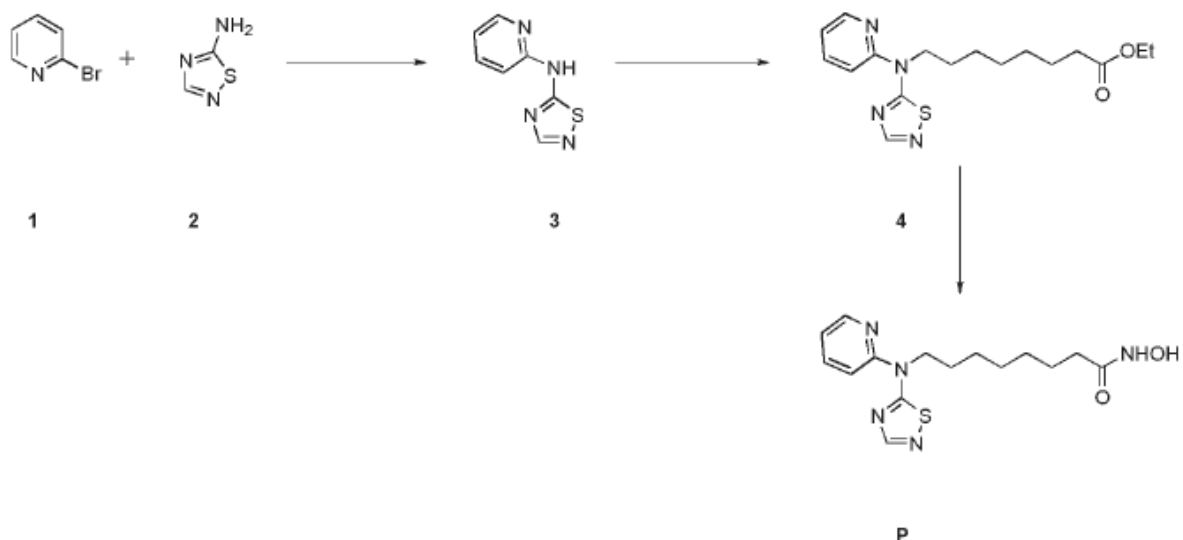
Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH: [se añadió KOH (1,16g, 20,8 mmol) en MeOH (15 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,4 g, 20,8 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C , después se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 7-(piridin-2-il(1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)heptanoato de etilo (4) (139 mg, 0,41 mmol) seguido de KOH (233 mg, 4,1 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/ H_2O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) para proveer N-hidroxi-7-(piridin-2-il(1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)heptanamida, Ejemplo O, en la forma de un líquido blanquecino (13 mg, 10%).

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,46-8,53 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,88-7,97 (m, 1H), 7,39 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J=7,1, 5,0$ Hz, 1H), 4,39-4,50 (m, 2H), 2,10 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,79 (dt, $J=14,8, 7,5$ Hz, 2H), 1,63 (quin, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,36-1,52 (m, 4H).

LCMS (ES): Encontrado 322,2 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo P

N-Hidroxi-8-(piridin-2-il(1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)octanamida



Se añadió NaH (60%) (49 mg, 1,2 mmol) en porciones a N-(piridin-2-il)1,2,4-tiadiazol-5-amina (3) (de acuerdo con el Ejemplo O anterior) (210 mg, 1,1 mmol) en DMF (8 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción luego se agitó durante 20 min y se añadió etil-8-yodooctanoato (561 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad, luego se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar etil 8-(piridin-2-il(1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)octanoato (4) como un sólido amarillo (140 mg, 34%).

LCMS (ES): Encontrado 349,1 [MH]⁺.

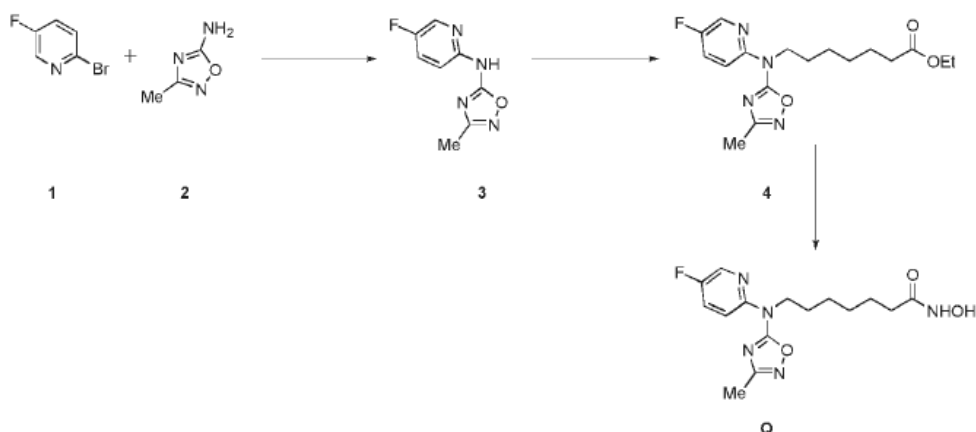
Se preparó una disolución fresca de NH₂OH en MeOH: [se añadió KOH (1,12 mg, 20,0 mmol) en MeOH (15 ml) a NH₂OH.HCl (1,38 g, 20,0 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C, luego se filtró para eliminar las sales; el filtrado después se añadió a 8-(piridin-2-il(1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)octanoato de etilo (4) (140 mg, 0,4 mmol) seguido por KOH (224 mg, 4,0 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/H₂O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) para dar N-hidroxi-8-(piridin-2-il(1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)octanamida, Ejemplo P, en la forma de un sólido pardo ligero (55 mg, 41%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,34 (br. s., 1H), 8,67 (br. s., 1H), 8,54 (s, 1H), 8,31-8,43 (m, 1H), 7,90-8,06 (m, 1H), 7,45-7,59 (m, 1H), 7,14-7,27 (m, 1H), 4,44 (d, J=6,6 Hz, 2H), 3,12-3,20 (m, 2H), 1,87-2,00 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, 2H), 1,27-1,57 (m, 6H).

LCMS (ES): Encontrado 336,4 [MH]⁺

Ejemplo Q

7-((5-Fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiheptanamida



Se combinaron 2-bromo-5-fluoropiridina (1) (1,0 g, 5,71 mmol), 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-amina (2) (566 mg, 5,71 mmol), Xantphos (0,33 g, 0,57 mmol) y Cs_2CO_3 (2,79 g, 8,56 mmol) en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,26 g, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. Después se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para dar N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-amina (3) en la forma de un sólido amarillo (0,70 g, 63%).

LCMS (ES): Encontrado 195,0 $[\text{MH}]^+$.

Se añadió NaH (60%) (43 mg, 1,08 mmol) en porciones a N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-amina (3) (200 mg, 1,03 mmol) en DMF (7 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min, y se añadió etil-7-yodoheptanoato (380 mg, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) por 1 h en la oscuridad, luego se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:70) para suministrar 7-((5-fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)heptanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (250 mg, 69%).

LCMS (ES): Encontrado 351,1 $[\text{MH}]^+$.

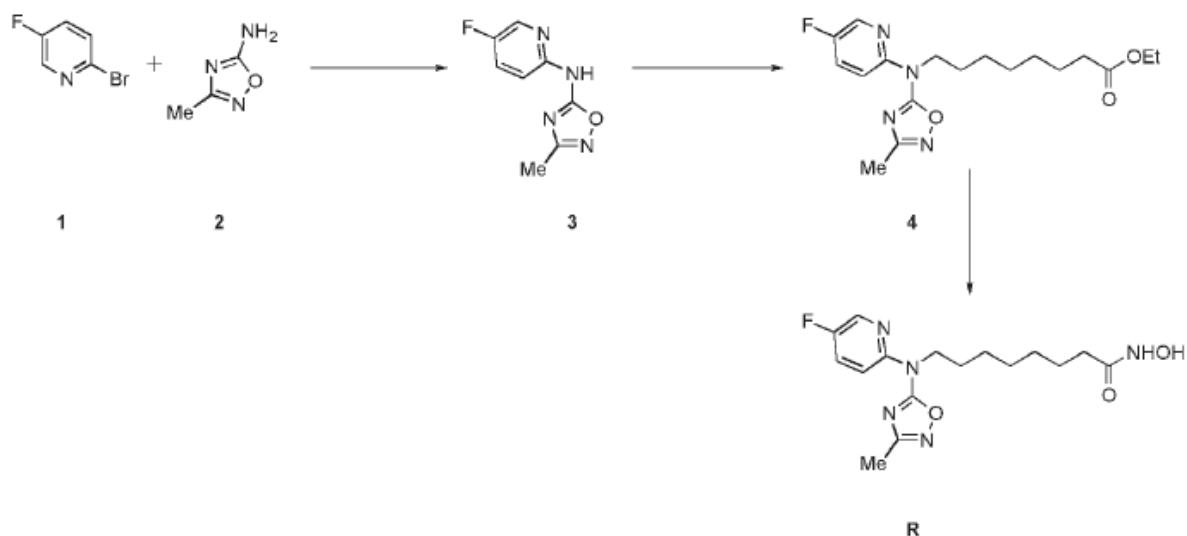
Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH: [se añadió KOH (2,0 g, 35,7 mmol) en MeOH (15 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2,48 g, 35,7 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C , luego se filtró para eliminar las sales; el filtrado después se añadió a 7-((5-fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)heptanoato de etilo (4) (250 mg, 0,71 mmol) seguido de KOH (400 mg, 7,1 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, luego se concentró al vacío, se vertió en salmuera/ H_2O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y subsiguientemente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) para dar 7-((5-fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiheptanamida, Ejemplo Q, en la forma de un sólido blanquecino (45 mg, 18,3%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,32 (br. s, 1H), 8,65 (br. s, 1H), 8,47 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J=9,2, 3,9$ Hz, 1H), 7,86 (ddd, $J=9,2, 8,1, 3,1$ Hz, 1H), 4,06-4,13 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,91 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,62 (quin, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,45 (quin, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,18-1,32 (m, 4H).

LCMS (ES): Encontrado 338,5 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo R

8-((5-Fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiocetanamida



Se añadió NaH en porciones (60%) (43 mg, 1,08 mmol) a N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-amina (3) (de acuerdo con el Ejemplo Q anterior) (200 mg 1,03 mmol) en DMF (7 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-8-yodooctanoato (399 mg, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) por 1 h en la oscuridad, después se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 8-((5-fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)octanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (250 mg, 66%).

LCMS (ES): Encontrado 365,1 [MH]⁺.

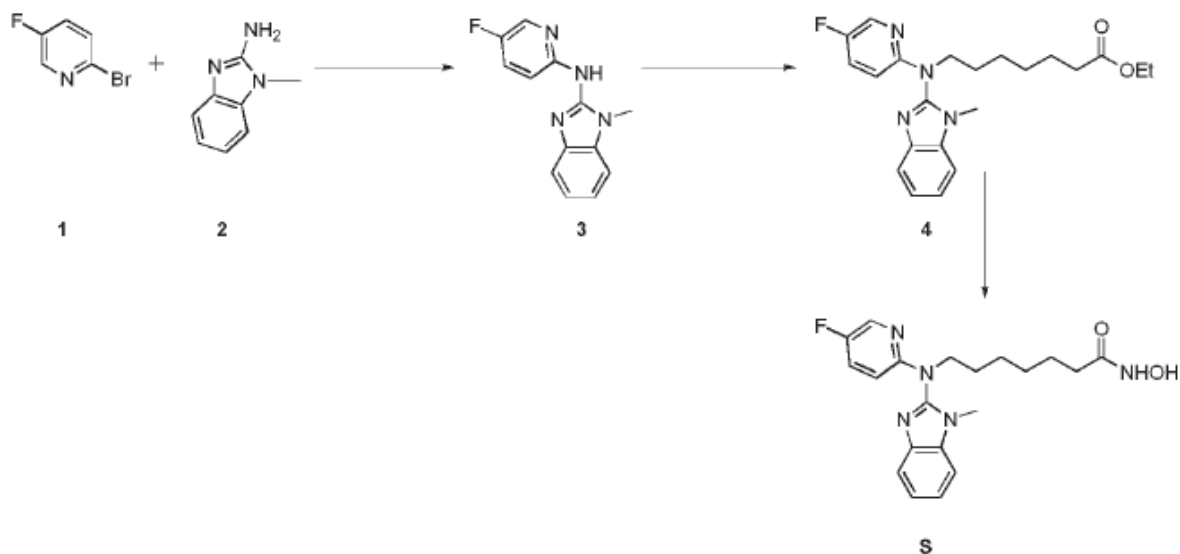
Se preparó una disolución fresca de NH₂OH en MeOH: [se añadió KOH (1,92 g, 34,3 mmol) en MeOH (15 ml) a NH₂OH.HCl (2,38 g, 34,3 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C, después se filtró para eliminar las sales; el filtrado luego se añadió a 8-((5-fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)octanoato de etilo (4) (250 mg, 0,68 mmol) seguido de KOH (384 mg 6,8 mmol) solubilizado en MeOH (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, luego se concentró al vacío, se vertió en salmuera/H₂O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) para proporcionar 8-((5-fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiocetanamida, Ejemplo R, en la forma de un sólido pardo ligero (50 mg, 20%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,31 (br. s., 1H), 8,64 (br. s, 1H), 8,47 (d J=3,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=9,1, 3,9 Hz, 1H), 7,86 (ddd, J=9,1, 8,0, 3,1 Hz, 1H) 4,03-4,16 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,91 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,37- 1,50 (m, 2H), 1,14-1,32 (m, 5H).

LCMS (ES): Encontrado 352,7 [MH]⁺.

Ejemplo S

7-((5-Fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-N-hidroxiheptanamida



2-Bromo-5-fluoropiridina (1) (1,0 g, 5,71 mmol), 2-amino-1-metilbencimidazol (2) (840 mg, 5,71 mmol), Xantphos (0,330 g, 0,57 mmol) y Cs_2CO_3 (2,79 g, 8,56 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío por 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,26 g, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. Después se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para dar N-(5-fluoropiridin-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (3) en la forma de un sólido amarillo (0,56 g, 41%).

LCMS (ES): Encontrado 243,1 $[\text{MH}]^+$

Se añadió NaH en porciones (60%) (36 mg, 0,88 mmol) a N-(5-fluoropiridin-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (3) (205 mg, 0,84 mmol) en DMF (7 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-7-yodoheptanoato (312 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad, luego se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 7-((5-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)heptanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (124 mg, 36%).

LCMS (ES): Encontrado 399,2 $[\text{MH}]^+$.

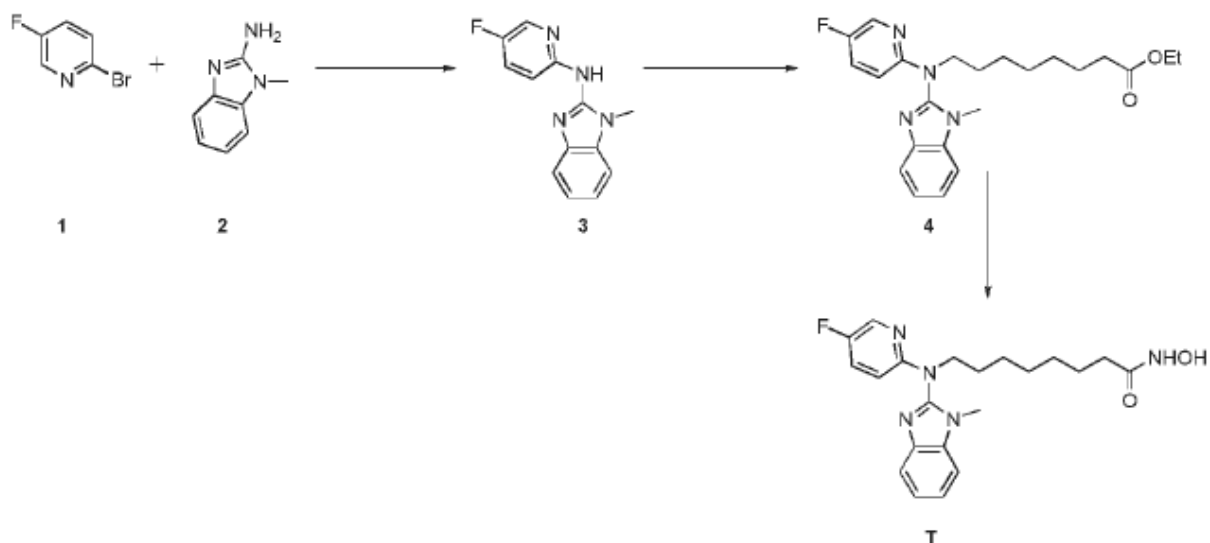
Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH: [se añadió KOH (0,877 g, 15,5 mmol) en MeOH (15 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,08 g, 15,5 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C , luego se filtró para eliminar las sales; el filtrado después se añadió a 7-((5-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)heptanoato de etilo (4) (124 mg, 0,31 mmol) seguido de KOH (174 mg, 3,1 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/ H_2O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) para proveer 7-((5-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-N-hidroxiheptanamida (S) en la forma de un sólido pardo ligero (23 mg, 19%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,31 (br. s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,19 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,49 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,17-7,27 (m, 2H), 6,66 (dd, $J=9,2, 3,4$ Hz, 1H), 3,89-3,99 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,90 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,58-1,70 (m, 2H), 1,38-1,50 (m, 2H), 1,17-1,35 (m, 4H).

LCMS (ES): Encontrado 386,2 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo T

8-((5-Fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-N-hidroxiocetanamida



Se añadió NaH en porciones (60%) (36 mg, 0,88 mmol) a N-(5-fluoropiridin-2-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (3) (de acuerdo con el Ejemplo S anterior) (205 mg, 0,84 mmol) en DMF (8 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción luego se agitó durante 20 min y se añadió etil-8-yodooctanoato (Intermedio B) (328 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad, después se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 8-((5-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)octanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (130 mg, 37%).

LCMS (ES): Encontrado 413,2 [MH]⁺.

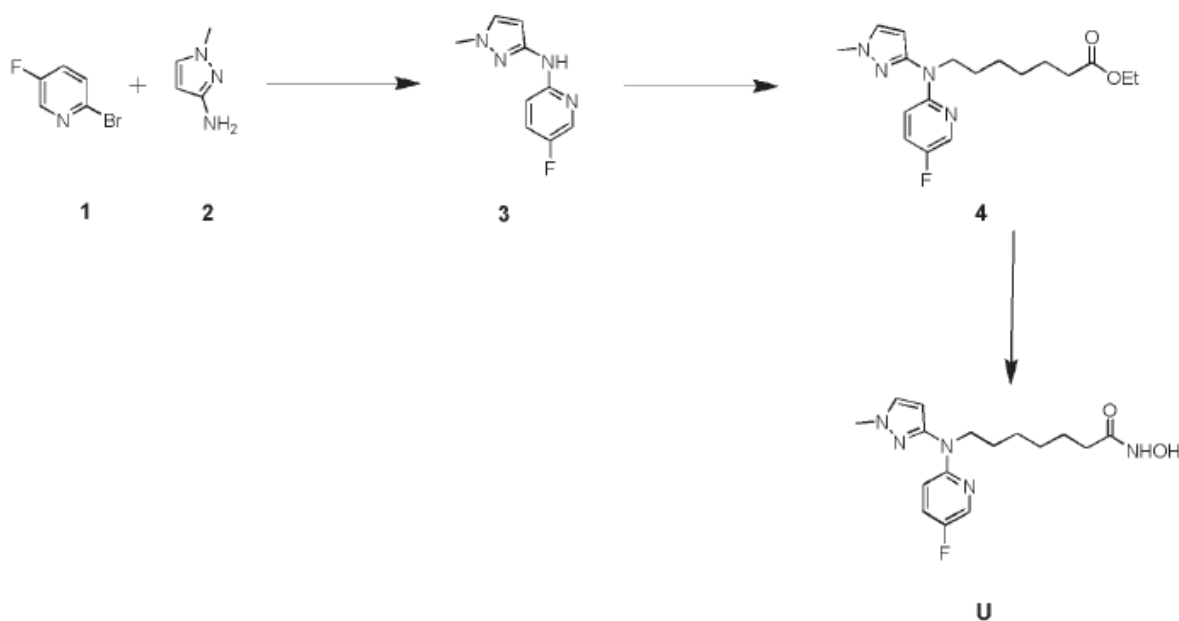
Se preparó una disolución fresca de NH₂OH en MeOH: [se añadió KOH (0,88 g, 15,7 mmol) en MeOH (10 ml) a NH₂OH.HCl (1,09 g, 15,7 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C, después se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 8-((5-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)octanoato de etilo (4) (130 mg, 0,31 mmol) seguido de KOH (176 mg, 3,1 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/H₂O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) para dar 8-((5-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-N-hidroxiocetanamida, Ejemplo T, en la forma de un sólido amarillo ligero (20 mg, 16%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,30 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,18 (d, J=3,1 Hz, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,49 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,22 (dtd, J=17,6, 7,4, 1,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, J=9,2, 3,4 Hz, 1H), 3,88-4,00 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 1,89 (t, J=7,3 Hz, 1H), 1,65 (br. s., 2H), 1,44 (dt, J=14,5, 7,4 Hz, 2H), 1,12-1,34 (m, 6H).

LCMS (ES): Encontrado 400,2 [MH]⁺.

Ejemplo U

7-((5-Fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-N-hidroxiheptanamida



2-Bromo-5-fluoropiridina (1) (1,0 g, 5,71 mmol), 1-metil-1H-pirazol-3-amina (2) (554 mg, 5,71 mmol), Xantphos (0,33 g, 0,57 mmol) y Cs_2CO_3 (2,79 g, 8,56 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,26 g, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. Luego se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para dar 5-fluoro-N-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)piridin-2-amina (3) en la forma de un sólido amarillo (0,65 g, 61%).

LCMS (ES): Encontrado 193,0 $[\text{MH}]^+$.

Se añadió NaH (60%) (44 mg, 11,2 mmol) en porciones a 5-fluoro-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-amina (3) (205 mg, 1,06 mmol) en DMF (7 ml) a 5°C bajo $\text{Ar}(\text{g})$. La mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 20 min y se añadió etil-7-yodoheptanoato (391 mg, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo $\text{Ar}(\text{g})$ por 1 h en la oscuridad, luego se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 7-((5-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)heptanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (240 mg, 64%).

LCMS (ES): Encontrado 349,2 $[\text{MH}]^+$.

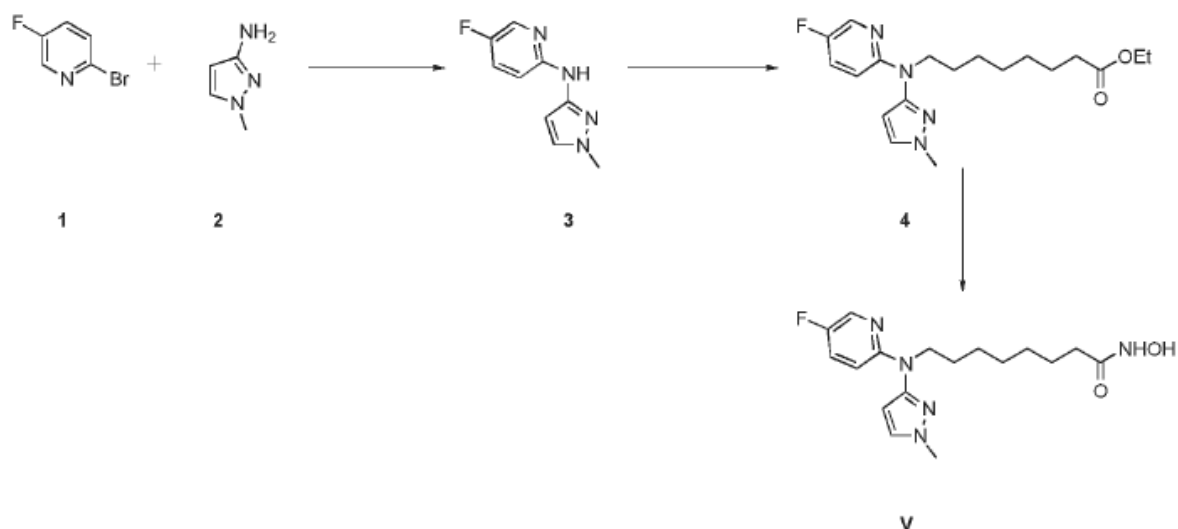
Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH: [se añadió KOH (2,0 g, 35,7 mmol) en MeOH (15 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2,4 g, 35,7 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C , después se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 7-((5-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)heptanoato de etilo (4) (240 mg, 0,70 mmol) seguido de KOH (400 mg, 7,0 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, luego se concentró al vacío, se vertió en salmuera/ H_2O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) para proveer 7-((5-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-N-hidroxiheptanamida, Ejemplo U, en la forma de un sólido blanquecino (45 mg, 19%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,32 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,12 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J=9,2, 8,4, 3,1$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J=9,3, 3,6$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 3,80-3,88 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,91 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,45 (quin, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,17-1,31 (m, 4H).

LCMS (ES): Encontrado 336,1 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo V

8-((5-Fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-N-hidroxiocetanamida



Se añadió NaH (60%) (44 mg, 1,12 mmol) en porciones a 5-fluoro-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-amina (3) (de acuerdo con el Ejemplo U anterior) (205 mg, 1,06 mmol) en DMF (7 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min, y se añadió etil-8-yodooctanoato (399 mg, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) por 1 h en la oscuridad, posteriormente se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 8-((5-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)octanoato (4) en la forma de un sólido amarillo (265 mg, 68%).

LCMS (ES): Encontrado 363,4 [MH]⁺.

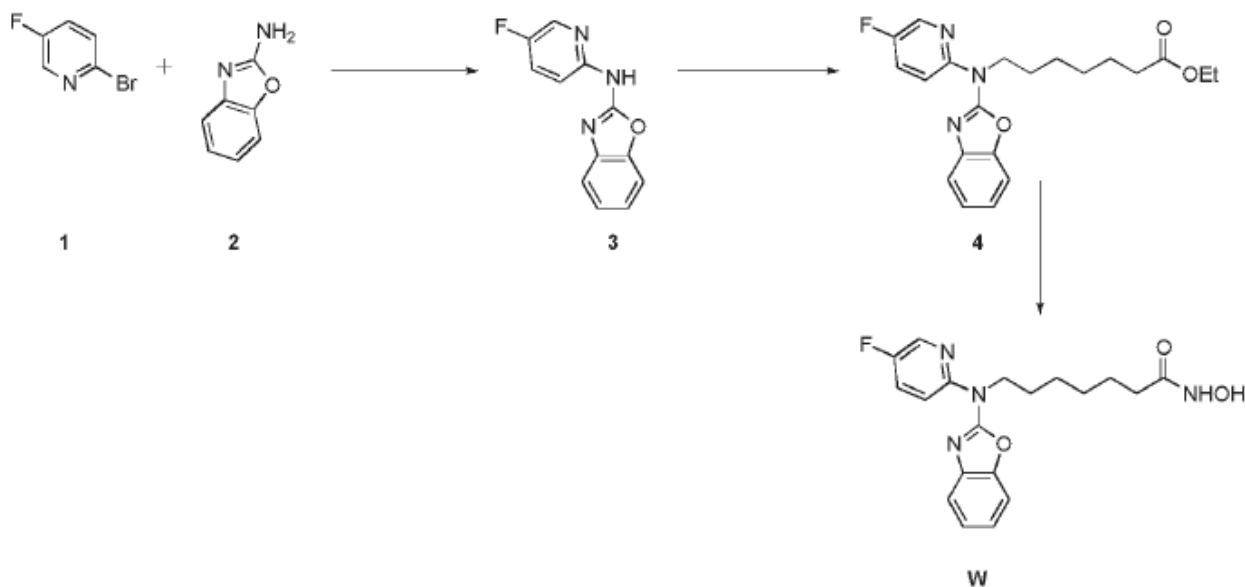
Se preparó una disolución fresca de NH₂OH en MeOH: [se añadió KOH (2,05 g, 36,6 mmol) en MeOH (15 ml) a NH₂OH.HCl (2,54 g, 36,6 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C, después se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 8-((5-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)octanoato de etilo (4) (265 mg, 0,73 mmol) seguido de KOH (410 mg, 7,3 mmol) solubilizado en MeOH (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/H₂O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) para dar 8-((5-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1 H-pirazol-3-il)amino)-N-hidroxiocetanamida, Ejemplo V, en la forma de un sólido pardo ligero (75 mg, 29%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,31 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,12 (d, J=3,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J=9,3, 8,3, 3,1 Hz, 1H), 6,89 (dd, J=9,4, 3,6 Hz, 1H), 6,10 (d, J=2,3 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,80-3,89 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,91 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,55 (br. s., 2H), 1,45 (quin, J=7,1 Hz, 2H), 1,12-1,30 (m, 6H)

LCMS (ES): Encontrado 350,1 [MH]⁺.

Ejemplo W

7-(Benzo[d]oxazol-2-il(5-fluoropiridin-2-il)amino)-N-hidroxiheptanamida



2-Bromo-5-fluoropiridina (1) (1,0 g, 5,71 mmol), benzo[d]oxazol-2-amina (2) (766 mg, 5,71 mmol), Xantphos (0,330 g, 0,57 mmol) y Cs_2CO_3 (2,79 g, 8,56 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,261 g, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. Luego se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para dar N-(5-fluoropiridin-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (3) en la forma de un sólido amarillo (0,6 g, 46%).

LCMS (ES): Encontrado 230,1 $[\text{MH}]^+$.

Se añadió NaH (60%) (36 mg, 0,91 mmol) en porciones a N-(5-fluoropiridin-2-il) benzo[d]oxazol-2-amina (3) (200 mg, 0,87 mmol) en DMF (7 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-7-yodoheptanoato (322 mg, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad, después se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 7-(benzo[d]oxazol-2-il(5-fluoropiridin-2-il)amino)heptanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (196 mg, 57%).

LCMS (ES): Encontrado 386,1 $[\text{MH}]^+$.

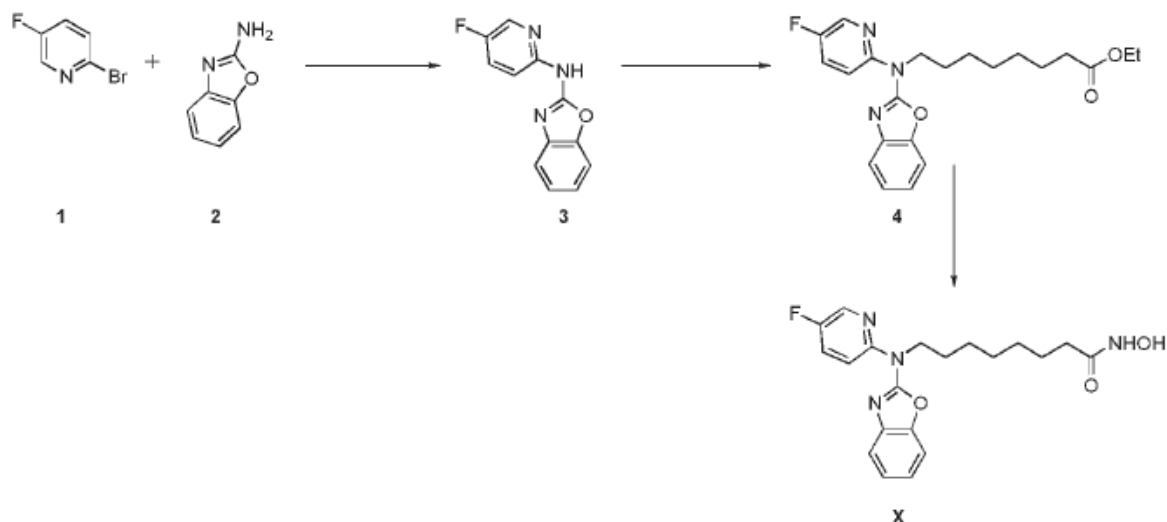
Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH: [se añadió KOH (1,43 g, 25,5 mmol) en MeOH (15 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,78 g, 25,5 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó por 20 min a 0°C , después se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 7-(benzo[d]oxazol-2-il(5-fluoropiridin-2-il)amino)heptanoato de etilo (4) (196 mg, 0,51 mmol) seguido de KOH (287 mg, 5,1 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, posteriormente se concentró al vacío, se vertió en salmuera/ H_2O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) para dar 7-(benzo[d]oxazol-2-il(5-fluoropiridin-2-il)amino)-N-hidroxiheptanamida, Ejemplo W, en la forma de un sólido anaranjado (70 mg, 37%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,33 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,47 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J=9,2, 3,9$ Hz, 1H), 7,86 (ddd, $J=9,1, 8,2, 3,1$ Hz, 1H), 7,46-7,56 (m, 2H), 7,25 (td, $J=7,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 4,21 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,91 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,63-1,76 (m, 2H), 1,46 (dt, $J=14,1, 7,2$ Hz, 2H), 1,23- 1,37 (m, 4H).

LCMS (ES): Encontrado 373,1 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo X

8-(Benzo[d]oxazol-2-il(5-fluoropiridin-2-il)amino)-N-hidroxiocetanamida



Se añadió NaH (60%) (92 mg, 2,29 mmol) en porciones a N-(5-fluoropiridin-2-il)benzo[d]oxazol-2-amina (3) (de acuerdo con el Ejemplo W anterior) (500 mg, 1,06 mmol) en DMF (10 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-8-yodooctanoato (845 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad, después se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 8-(benzo[d]oxazol-2-il(5-fluoropiridin-2-il)amino)octanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (510 mg, 58%).

LCMS (ES): Encontrado 400,2 [MH]⁺

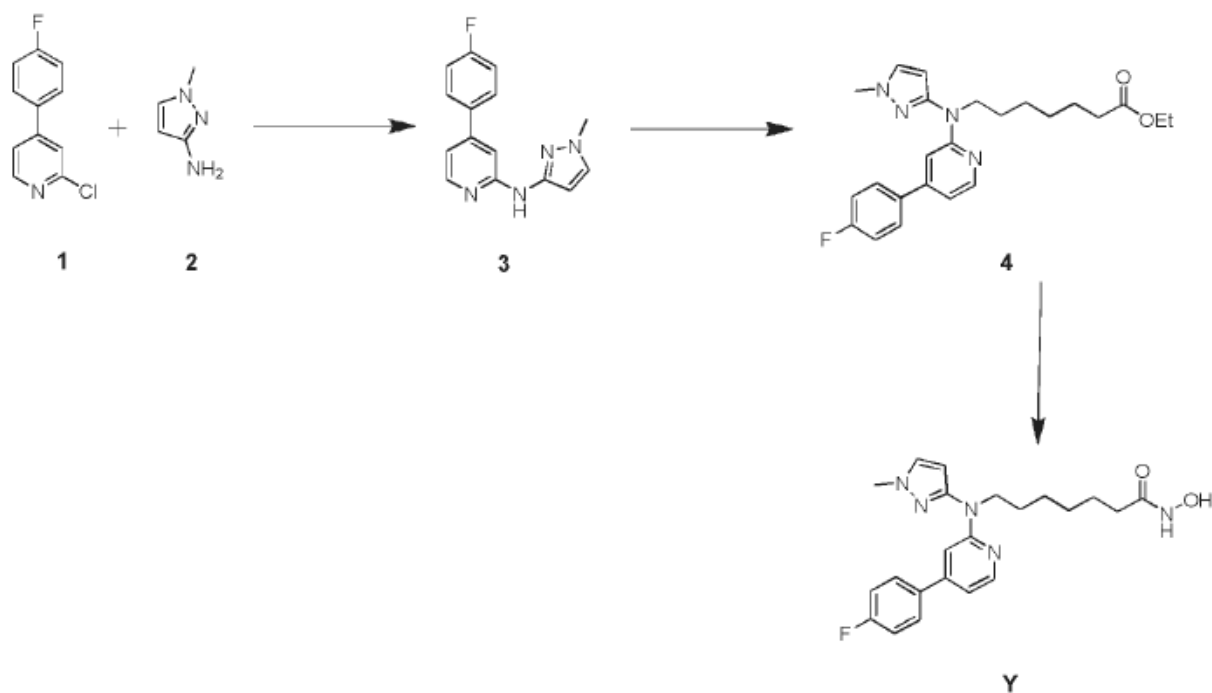
Se preparó una disolución fresca de NH₂OH en MeOH: [se añadió KOH (3,58 g, 63,9 mmol) en MeOH (20 ml) a NH₂OH.HCl (4,44 g, 63,9 mmol) en MeOH (20 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C, después se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 8-(benzo[d]oxazol-2-il(5-fluoropiridin-2-il)amino)octanoato de etilo (4) (510 mg, 1,27 mmol) seguido de KOH (712 mg, 12,7 mmol) solubilizado en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/H₂O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) para dar 8-(benzo[d]oxazol-2-il(5-fluoropiridin-2-il)amino)-N-hidroxiocetanamida (X) en la forma de un sólido amarillo ligero (45 mg, 9%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,32 (br. s., 1H), 8,65 (br. s., 1H), 8,47 (d, J=3,1 Hz, 1H), 8,08 (dd, J=9,1, 3,9 Hz, 1H), 7,85 (ddd, J=9,1, 8,2, 3,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=19,7, 7,4 Hz, 2H), 7,25 (td, J=7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 4,18-4,25 (m, 2H), 1,91 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,64-1,75 (m, 2H), 1,45 (dt, J=14,7, 7,5 Hz, 2H), 1,15-1,37 (m, 6H).

LCMS (ES): Encontrado 387,1 [MH]⁺.

Ejemplo Y

7-((4-(4-Fluorofenil)piridin-2-il)(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-N-hidroxiheptanamida



2-Cloro-4-(4-fluorofenil)piridina (**1**) (1,0 g, 4,8 mmol), 1-metil-1H-pilrazol-3-amina (**2**) (469 mg, 4,8 mmol), Xantphos (0,28 g, 0,48 mmol) y Cs_2CO_3 (2,35 g, 7,24 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,22 g, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. Después se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para dar 4-(4-fluorofenil)-N-(1-metil-1H-pilrazol-3-il)piridin-2-amina (**3**) en la forma de un sólido amarillo (1,0 g, 71%).

LCMS (ES): Encontrado 269,1 $[\text{MH}]^+$.

NaH (60%) (37 mg, 0,93 mmol) se añadió en porciones a 4-(4-fluorofenil)-N-(1-metil-1 H-pilrazol-3-il) piridin-2-amina (**3**) (250 mg, 0,93 mmol) en DMF (10 ml) a 5°C bajo $\text{Ar}(\text{g})$. La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-7-yodoheptanoato (344 mg, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo $\text{Ar}(\text{g})$ durante 1 h en la oscuridad, luego se vertió en agua desmineralizada (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 7-((4-(4-fluorofenil) piridin-2-il)(1-metil-1H-pilrazol-3-il)amino)heptanoato de etilo (**4**) en la forma de un sólido amarillo (296 mg, 63%).

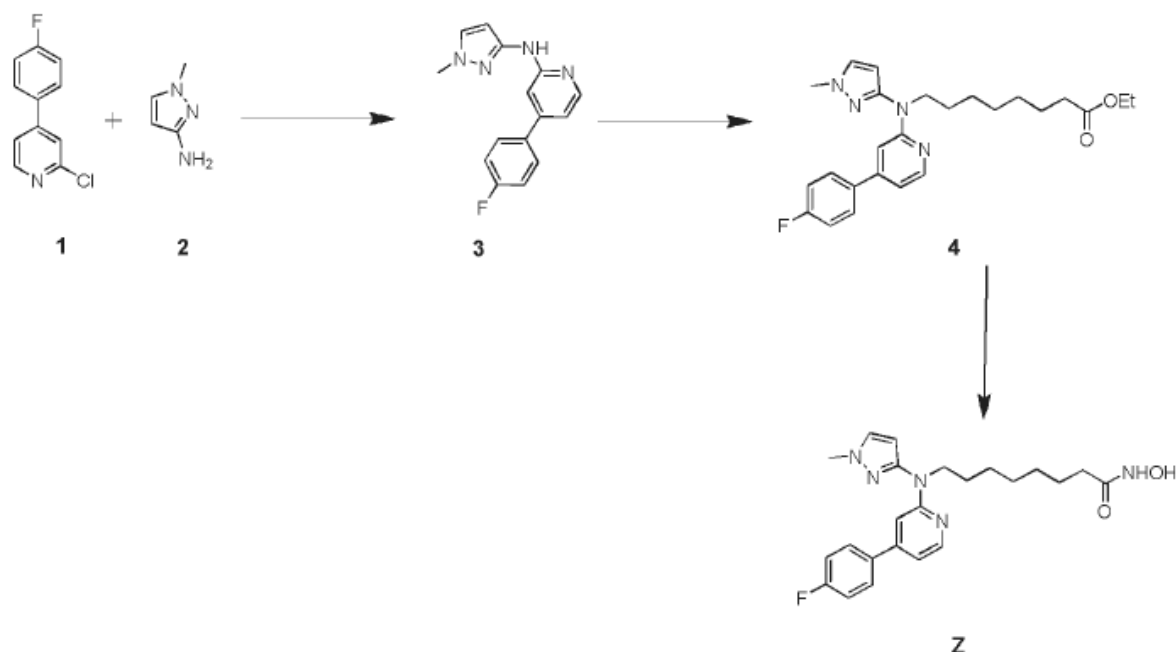
LCMS (ES): Encontrado 425,4 $[\text{MH}]^+$.

Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH: [se añadió KOH (1,95 g, 34,8 mmol) en MeOH (15 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2,42 g, 34,8 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C , después se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 7-((4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)(1-metil-1H-pilrazol-3-il)amino)heptanoato de etilo (**4**) (296 mg, 0,69 mmol) seguido de KOH (391 mg, 6,9 mmol) solubilizado en MeOH (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, luego se concentró al vacío, se vertió en salmuera/ H_2O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) para dar 7-((4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)(1-metil-1H-pilrazol-3-il)amino)-N-hidroxiheptanamida, Ejemplo Y, en la forma de un sólido amarillo ligero (31 mg, 10%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,33 (br. s., 1H), 8,66 (br. s., 1H), 8,21 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,29 (t, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,92 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,92 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,52-1,66 (m, 2H), 1,39-1,51 (m, 2H), 1,18-1,34 (m, 4H). LCMS (ES): Encontrado 412,2 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo Z

8-((4-(4-Fluorofenil)piridin-2-il)(1-metil-1H-pilrazol-3-il)amino)-N-hidroxiocetanamida



Se añadió NaH (60%) (37 mg, 0,93 mmol) en porciones a 4-(4-fluorofenil)-N-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)piridin-2-amina (3) (de acuerdo con el Ejemplo Y anterior) (250 mg, 1,05 mmol) en DMF (8 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-8-yodooctanoato (360 mg, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) por 1 h en la oscuridad, luego se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 8-((4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)octanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo ligero (288 mg, 70%).

LCMS (ES): Encontrado 439,3 [MH]⁺.

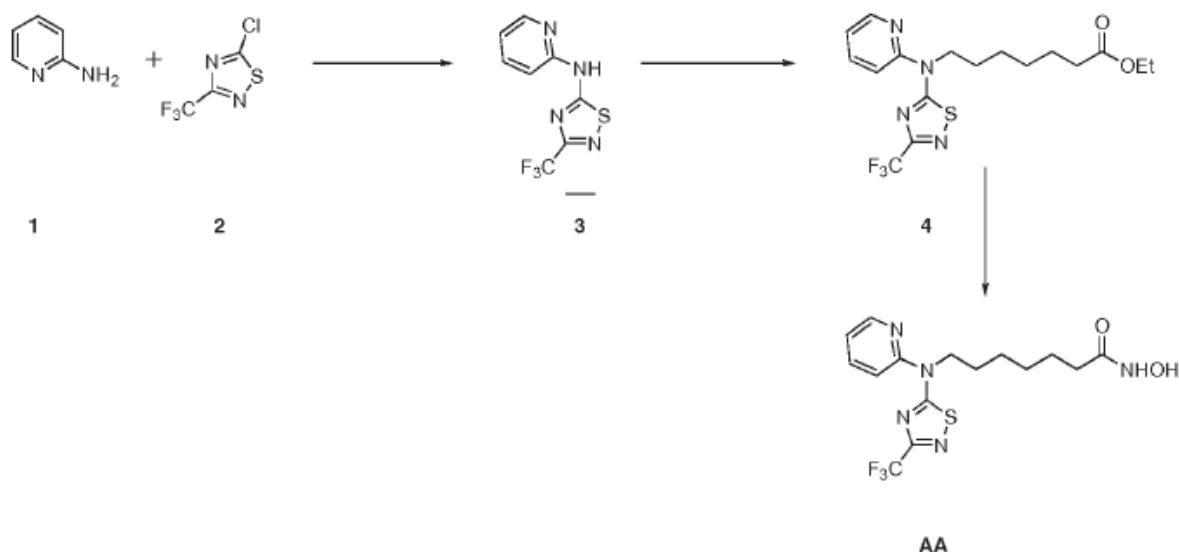
Se preparó una disolución fresca de NH₂OH en MeOH: [se añadió KOH (1,84 g, 32,8 mmol) en MeOH (15 ml) a NH₂OH.HCl (2,28 g, 32,8 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C, después se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 8-((4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)octanoato de etilo (4) (288 mg, 0,65 mmol) seguido de KOH (368 mg, 6,5 mmol) solubilizado en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, posteriormente se concentró al vacío, se vertió en salmuera/H₂O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) para dar 8-((4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-N-hidroxiocetanamida, Ejemplo Z, en la forma de un sólido pardo ligero (100 mg, 35%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,33 (br. s., 1H), 8,66 (br. s., 1H), 8,21 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,26-7,33 (m, 2H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,94 (dd, J= 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,21 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 3,87-3,98 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,91 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 1,53-1,65 (m, 2H), 1,45 (quin, J= 7,2 Hz, 2H), 1,14-1,33 (m, 6H).

LCMS (ES): Encontrado 426,2 [MH]⁺.

Ejemplo AA

7-((piridin-2-il)(3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiheptanamida



5 Piridin-2-amina (1) (1,0 g, 10,6 mmol), 5-cloro-3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol (2) (1,82 g, 10,6 mmol), Xantphos (0,62 g, 1,06 mmol) y Cs_2CO_3 (5,18 g, 15,9 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,47 g, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. Luego se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para dar N-(piridin-2-il)-3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-amina (3) en la forma de un sólido amarillo (1,4 g, 57%).

10 LCMS (ES): Encontrado 247,2 $[\text{MH}]^+$.

15 Se añadió NaH (60%) (49 mg, 1,21 mmol) en porciones a N-(piridin-2-il)-3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-amina (3) (300 mg, 1,21 mmol) en DMF (7 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-7-yodoheptanoato (450 mg, 1,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad, después se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7), para suministrar 7-(piridin-2-il)(3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)heptanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (440 mg, 89%).

LCMS (ES): Encontrado 403,4 $[\text{MH}]^+$.

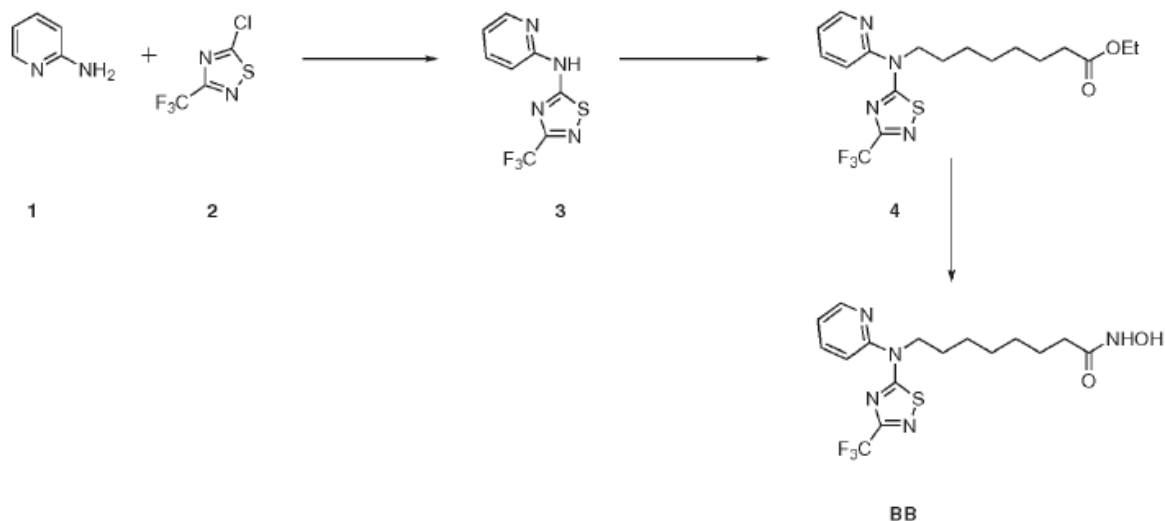
20 Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH: [se añadió KOH (3,69 g, 54,7 mmol) en MeOH (20 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (3,80 g, 37,4 mmol) en MeOH (20 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C , posteriormente se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 7-(piridin-2-il)(3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)heptanoato de etilo (4) (440 mg, 1,1 mmol) seguido de KOH (610 mg, 10,9 mmol) solubilizado en MeOH (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/ H_2O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) para dar 7-((piridin-2-il)(3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiheptanamida, Ejemplo AA, en la forma de un sólido blanquecino (50 mg, 11%).

30 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,33 (br. s., 1H), 8,49-8,77 (m, 2H), 7,96-8,14 (m, 1H), 7,63 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J=7,1, 5,1$ Hz, 1H), 4,44 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,92 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,63-1,80 (m, 2H), 1,47 (dt, $J=14,2, 7,2$ Hz, 2H), 1,25-1,41 (m, 4H).

LCMS (ES): Encontrado 389,94 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo BB

8-((piridin-2-il)(3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiocetanamida



Se añadió NaH (60%) (49 mg, 1,21 mmol) a N-(piridin-2-il)-3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-amina (3) (de conformidad con el Ejemplo AA anterior) (300 mg, 1,21 mmol) en DMF (8 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-8-yodooctanoato de etilo (473 mg, 1,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) por 1 h en la oscuridad, luego se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 8-(piridin-2-il(3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)octanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (440 mg, 86%).

LCMS (ES): Encontrado 417,4 [MH]⁺.

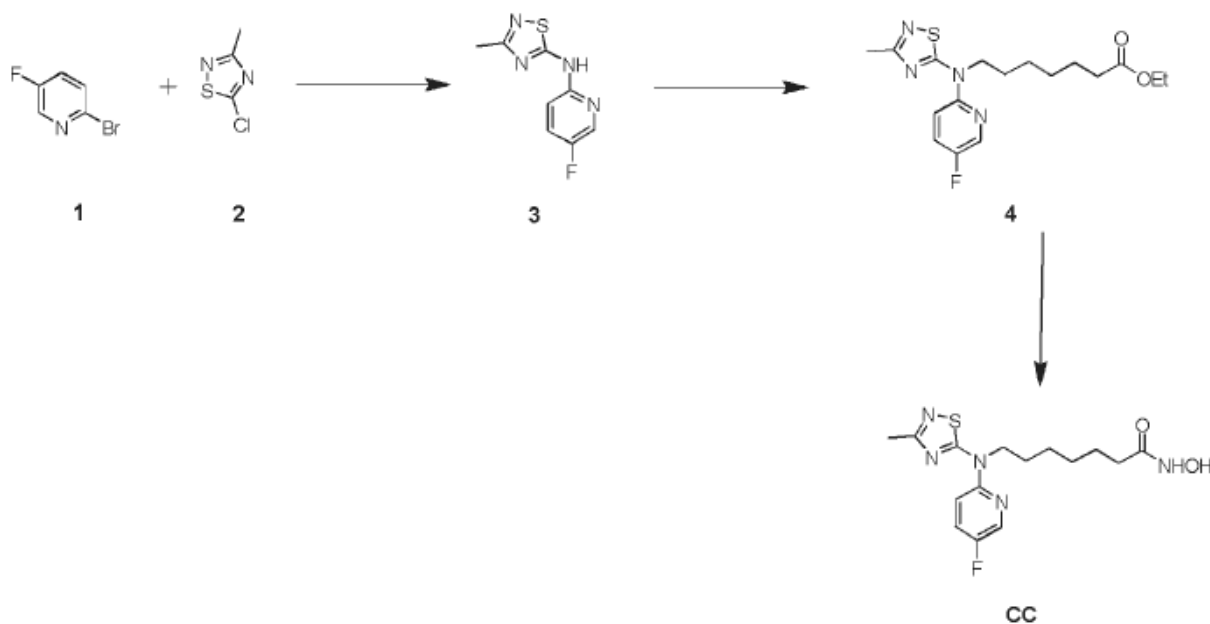
Se preparó una disolución fresca de NH₂OH en MeOH: [se añadió KOH (2,96 g, 52,8 mmol) en MeOH (20 ml) a NH₂OH.HCl (3,67 g, 52,8 mmol) en MeOH (20 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C, después se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 8-(piridin-2-il(3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)octanoato de etilo (4) (580 mg, 1,3 mmol) seguido de KOH (589 mg, 10,5 mmol) solubilizado en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/H₂O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) para dar 8-((piridin-2-il(3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-N-hidroxi)octanamida, Ejemplo BB, en la forma de un sólido blanquecino (60 mg, 14%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,34 (br. s., 1H), 8,67 (br. s., 1H), 8,61 (d, J=4,1 Hz, 1H), 8,01-8,10 (m, 1H), 7,63 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=7,1, 5,1 Hz, 1H), 4,44 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,91 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,72 (dt, J=13,4, 6,8 Hz, 2H), 1,46 (quin, J=7,3 Hz, 2H), 1,27-1,40 (m, 2H), 1,16-1,26 (m, 2H).

LCMS (ES): Encontrado 404,4 [MH]⁺.

Ejemplo CC

7-((5-Fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiheptanamida



5-Fluoropiridin-2-amina (1) (1,0 g, 8,9 mmol), 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol (2) (1,19 g, 8,9 mmol), Xantphos (0,516 g, 0,89 mmol) y Cs_2CO_3 (4,35 g, 13,3 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,41 g, 0,44 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. Después se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para dar N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina (3) en la forma de un sólido amarillo (1,2 g, 67%).

10 LCMS (ES): Encontrado 211,1 $[\text{MH}]^+$.

Se añadió NaH (60%) (59 mg, 1,49 mmol) en porciones a N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina (3) (300 mg, 1,42 mmol) en DMF (7 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-7-yodoheptanoato (527 mg, 1,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) por 1 h en la oscuridad, después se vertió en agua desmineralizada (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 7-((5-fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)heptanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (0,22 g, 42%).

LCMS (ES): Encontrado 368,7 $[\text{MH}]^+$.

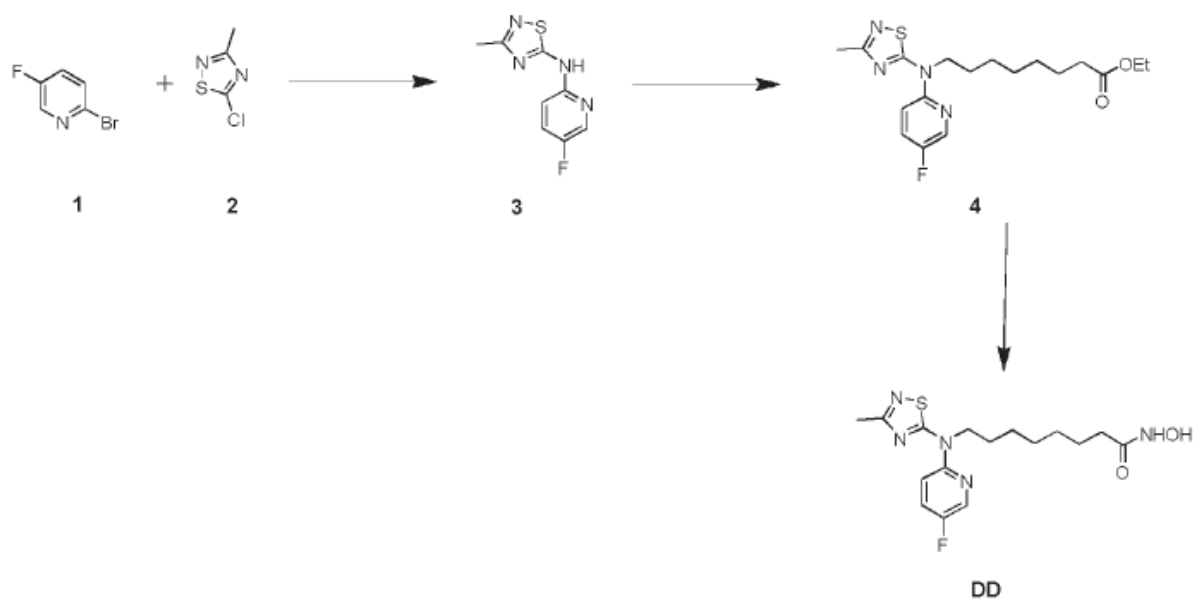
20 Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH: [se añadió KOH (2,08 g, 30,05 mmol) en MeOH (15 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,69 g, 30,05 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C , luego se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 7-((5-fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)heptanoato de etilo (4) (220 mg, 0,60 mmol) seguido de KOH (337 mg, 6,5 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/ H_2O (15 ml/35 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) para dar 7-((5-fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-N-hidroxi heptanamida, Ejemplo CC, en la forma de un sólido blanquecino (44 mg, 21%).

30 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,35 (br. s., 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,94 (ddd, $J=9,2, 8,3, 3,0$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=9,3, 3,3$ Hz, 1H), 4,26-4,50 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,93 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,60-1,73 (m, 2H), 1,48 (dt, $J=14,4, 7,4$ Hz, 2H), 1,25-1,42 (m, 4H).

LCMS (ES): Encontrado 354,0 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo DD

8-((5-Fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiocetanamida



5-Fluoropiridin-2-amina (1) (1,0 g, 8,9 mmol), 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol (2) (1,19 g, 8,9 mmol), Xantphos (0,52 g, 0,89 mmol) y Cs_2CO_3 (4,35 g, 13,3 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,41 g, 0,44 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para dar N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina (3) en la forma de un sólido amarillo (1,2 g, 67%).

10 LCMS (ES): Encontrado 211,1 $[\text{MH}]^+$

Se añadió NaH (60%) (59 mg, 1,49 mmol) a N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina (3) (300 mg, 1,42 mmol) en DMF (7 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-8-yodooctanoato (559 mg, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) por 1 h en la oscuridad, después se vertió en agua desmineralizada (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 8-((5-fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)octanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (200 mg, 37%).

15

LCMS (ES): Encontrado 381,4 $[\text{MH}]^+$.

Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH: [se añadió KOH (1,87 g, 27,32 mmol) en MeOH (12 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,36 g, 19,50 mmol) en MeOH (12 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C , después se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 8-((5-fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)octanoato de etilo (4) (200 mg, 0,54 mmol) seguido de KOH (306 mg, 5,46 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/ H_2O (15 ml/35 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) para dar 8-((5-fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiocetanamida, Ejemplo DD, en la forma de un sólido pardo ligero (47 mg, 24%).

20

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,32 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,89-8,00 (m, 1H), 7,53 (dd, $J=9,3, 3,3$ Hz, 1H), 4,33-4,45 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,92 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,61-1,75 (m, 2H), 1,47 (dt, $J=14,6, 7,3$ Hz, 2H), 1,16-1,40 (m, 6H).

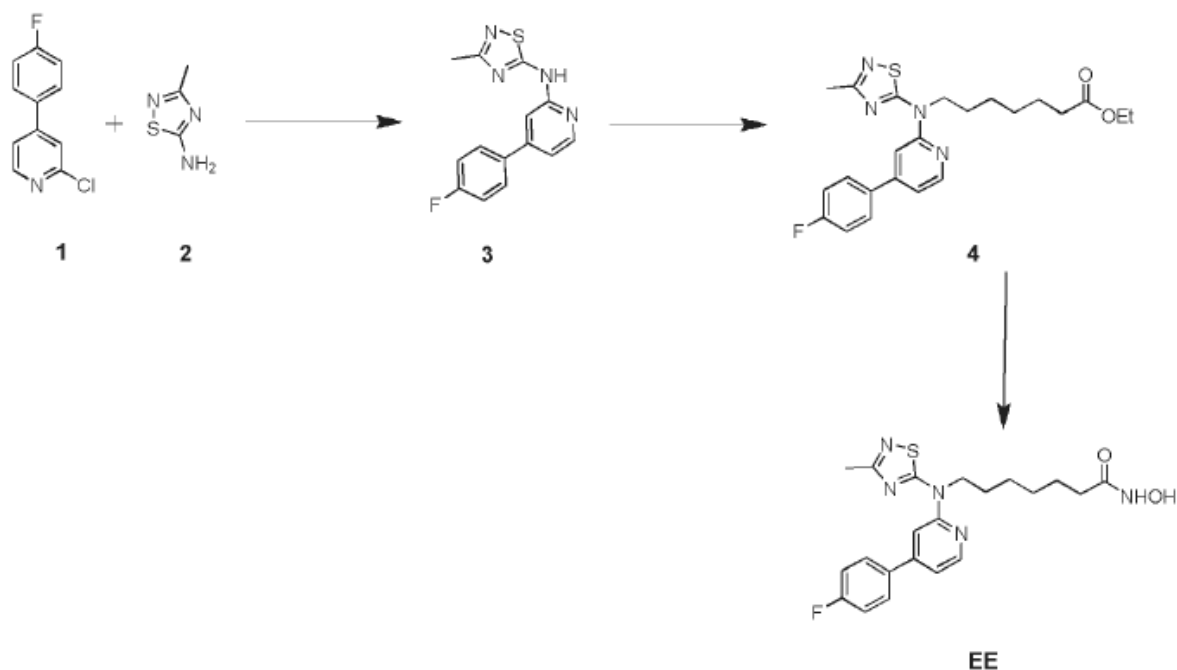
25

LCMS (ES): Encontrado 368,0 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo EE

7-((4-(4-Fluorofenil)piridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiheptanamida

30



2-Cloro-4-(4-fluorofenil)piridina (1) (1,0 g, 4,8 mmol), 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina (2) (556 mg, 4,8 mmol), Xantphos (279 mg, 0,48 mmol) y Cs_2CO_3 (2,35 g, 7,24 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,22 g, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. Luego se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para dar N-(4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina, (3) en la forma de un sólido amarillo (1,1 g, 80%).

LCMS (ES): Encontrado 287,1 $[\text{MH}]^+$.

Se añadió NaH (60%) (42 mg, 1,04 mmol) en porciones a N-(4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina (3) (300 mg, 1,04 mmol) en DMF (7 ml) a 5°C bajo $\text{Ar}(\text{g})$. La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-7-yodoheptanoato (387 mg, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo $\text{Ar}(\text{g})$ durante 1 h en la oscuridad, después se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 7-((4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)heptanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (237 mg, 54%).

LCMS (ES): Encontrado 443,2 $[\text{MH}]^+$.

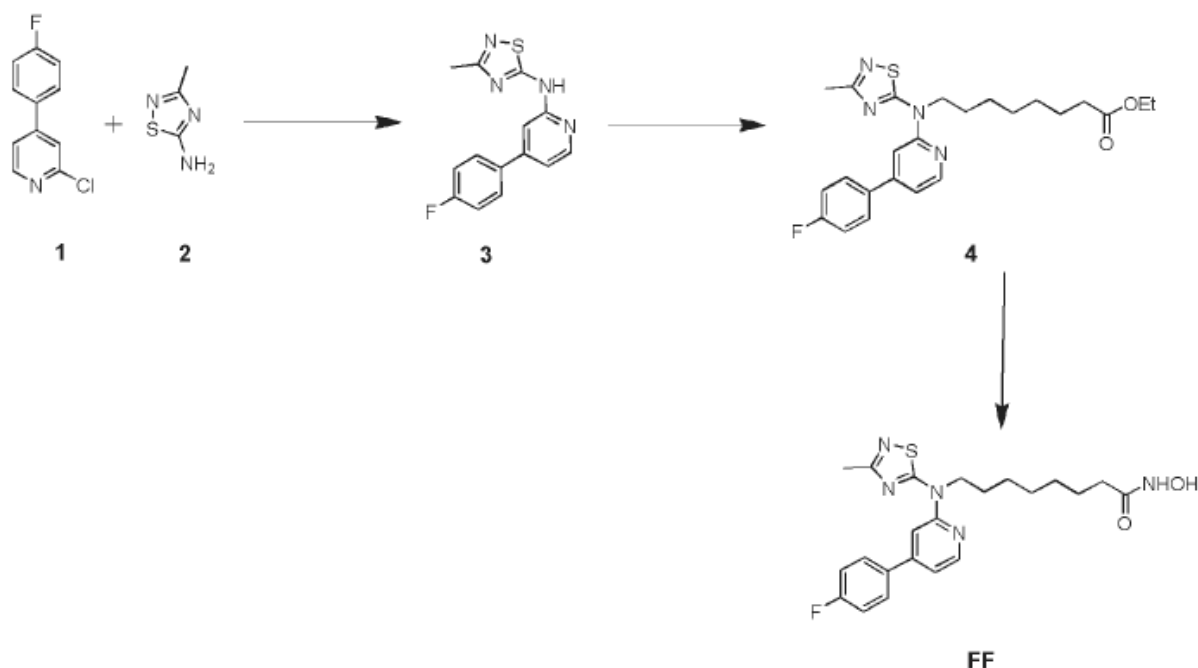
Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH: [se añadió KOH (1,50 g, 26,8 mmol) en MeOH (10 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,86 g, 26,8 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C , luego se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 7-((4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)heptanoato de etilo (4) (237 mg, 0,57 mmol) seguido de KOH (300 mg, 5,36 mmol) solubilizado en MeOH (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, posteriormente se concentró al vacío, se vertió en salmuera/ H_2O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) para dar 7-((4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiheptanamida, Ejemplo EE, en la forma de un sólido amarillo ligero (51 mg, 22%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,35 (br. s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (d, $>5,3$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $>8,5$, 5,5 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,35-7,50 (m, 3H), 4,53 (t, $>7,0$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,93 (t, $>7,3$ Hz, 2H), 1,66-1,80 (m, 2H), 1,44-1,56 (m, 2H), 1,26-1,43 (m, 4H).

LCMS (ES): Encontrado 430,2 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo FF

8-((4-(4-Fluorofenil)piridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiocetanamida



Se añadió NaH (60%) (42 mg, 1,05 mmol) en porciones a N-(4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina (3) (de acuerdo con el Ejemplo EE anterior) (300 mg, 1,05 mmol) en DMF (8 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-8-yodooctanoato (406 mg, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) por 1 h en la oscuridad, luego se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 8-((4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)octanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo ligero (205 mg, 43%).

LCMS (ES): Encontrado 457,2 [MH]⁺.

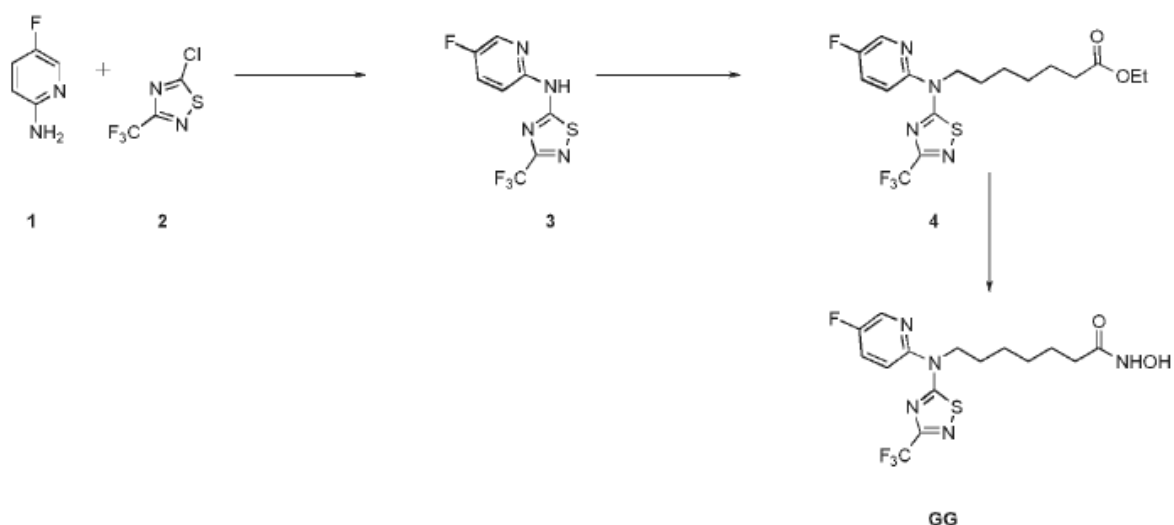
Se preparó una disolución fresca de NH₂OH en MeOH: [se añadió KOH (1,25 g, 22,4 mmol) en MeOH (10 ml) a NH₂OH.HCl (1,55 g 22,4 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C, después se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 8-((4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)octanoato de etilo (4) (205 mg, 0,44 mmol) seguido de KOH (246 mg, 4,4 mmol) solubilizado en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/H₂O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) para dar 8-((4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiocetanamida, Ejemplo FF, en la forma de un sólido amarillo ligero (45 mg, 22%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,32 (br. s, 1H), 8,65 (br. s, 1H), 8,55 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=8,9, 5,4 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (dd, J=5,4, 1,0 Hz, 1H), 7,41 (t, J=8,9 Hz, 2H), 4,54 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,91 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,67-1,80 (m, 2H), 1,47 (dt, J=14,7, 7,4 Hz, 2H), 1,28-1,42 (m, 4H), 1,18-1,27 (m, 2H).

LCMS (ES): Encontrado 444.2 [MH]⁺.

Ejemplo GG

7-((5-Fluoropiridin-2-il)(3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiheptanamida



5 5-Fluoropiridin-2-amina (1) (1,0 g, 8,9 mmol), 5-cloro-3-(trifluorometil)1,2,4 tiadiazol (2) (1,68 g, 8,9 mmol), Xantphos (0,52 g, 0,89 mmol) y Cs_2CO (4,35 g, 13,3 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,41 g, 0,44 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. Después se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para dar N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-amina (3) en la forma de un sólido amarillo (900 mg, 38%).

10 LCMS (ES): Encontrado 265,1 $[\text{MH}]^+$.

15 Se añadió NaH (60%) (45 mg, 1,13 mmol) en porciones a N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (3) (300 mg, 1,13 mmol) en DMF (7 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-7-yodoheptanoato (419 mg, 1,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad, después se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 7-((5-fluoropiridin-2-il)(3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)heptanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (314 mg, 66%).

LCMS (ES): Encontrado 421,4 $[\text{MH}]^+$.

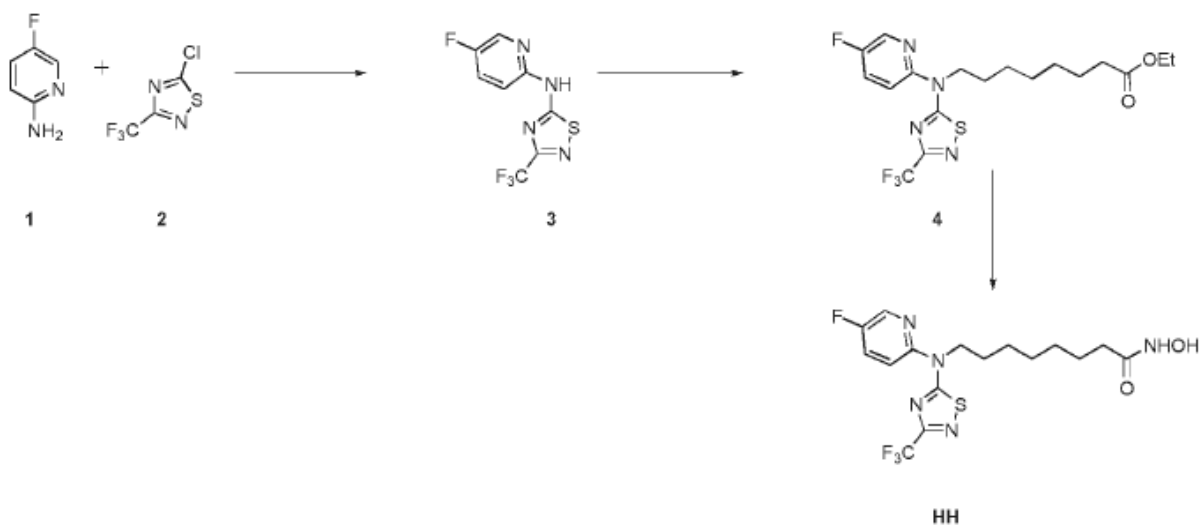
20 Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH: [se añadió KOH (2,09 g, 37,4 mmol) en MeOH (15 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2,60 g, 37,4 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C , después se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 7-((5-fluoropiridin-2-il)(3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)heptanoato de etilo (4) (314 mg, 0,74 mmol) seguido de KOH (419 mg, 7,4 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/ H_2O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) para dar 7-((5-fluoropiridin-2-il)(3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiheptanamida, Ejemplo GG, en la forma de un sólido anaranjado ligero (35 mg, 12%).

30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,33 (br. s., 1H), 8,52-8,78 (m, 2H), 8,05 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,44 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1,92 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1,64-1,79 (m, 2H), 1,47 (dt, $J=13.7, 7.1$ Hz, 2H), 1,20-1,41 (m, 4H).

LCMS (ES): Encontrado 408,4 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo HH

8-((5-Fluoropiridin-2-il)(3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiocetanamida



Se añadió NaH (60%) (61 mg, 1,51 mmol) en porciones a N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-amina (3) (de acuerdo con el Ejemplo GG anterior) (400 mg, 1,51 mmol) en DMF (10 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-8-yodooctanoato (587 mg, 1,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad, después se vertió en agua desmineralizada (100 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 8-((5-fluoropiridin-2-il)(3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)octanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (580 mg, 85%).

LCMS (ES): Encontrado 435,4 [MH]⁺.

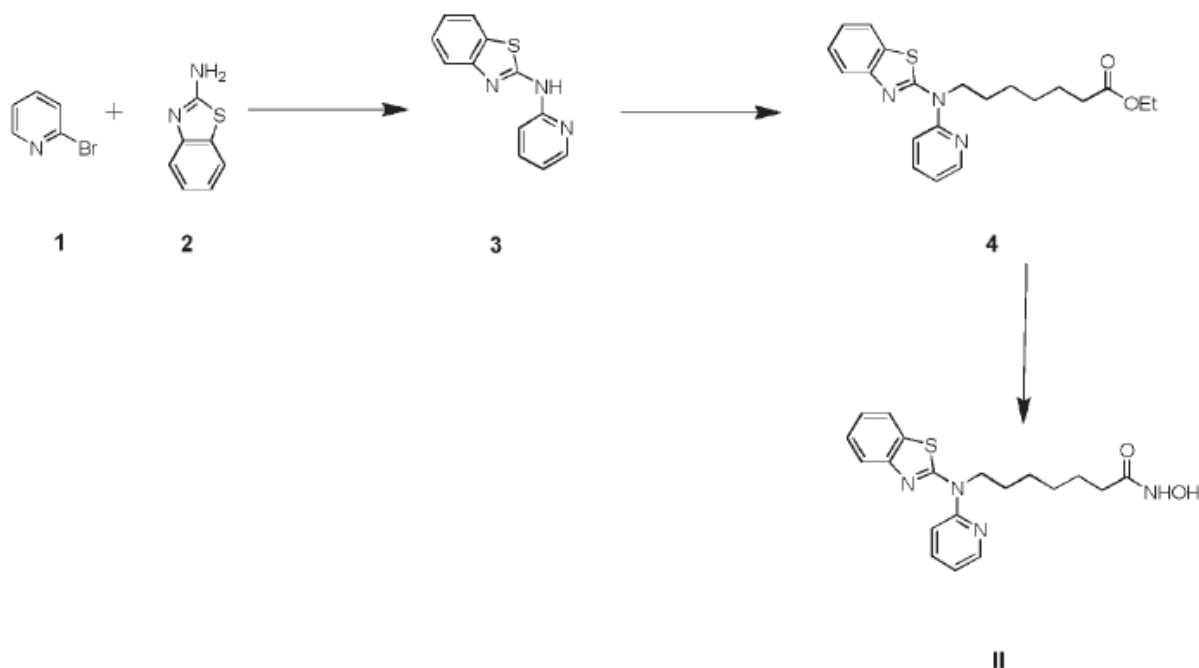
Se preparó una disolución fresca de NH₂OH en MeOH: [se añadió KOH (3,74 g, 66,0 mmol) en MeOH (20 ml) a NH₂OH.HCl (4,61 g, 66,0 mmol) en MeOH (20 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C, después se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 8-((5-fluoropiridin-2-il)(3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)octanoato de etilo (4) (580 mg, 1,3 mmol) seguido de KOH (748 mg, 13,0 mmol) solubilizado en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, posteriormente se concentró al vacío, se vertió en salmuera/H₂O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) para dar 8-((5-fluoropiridin-2-il)(3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-N-hidroxiocetanamida, Ejemplo HH, en la forma de un sólido blanquecino (22 mg, 3,7%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,33 (br. s., 1H), 8,69 (d, J=2,9 Hz, 1H), 8,65 (br. s., 1H), 8,01-8,10 (m, 1H), 7,71 (dd, J=9,3, 3,2 Hz, 1H), 4,40-4,50 (m, 2H), 1,91 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,27-1,40 (m, 4H), 1,16-1,26 (m, 2H).

LCMS (ES): Encontrado 422,4 [MH]⁺.

Ejemplo II

7-(Benzo[d]tiazol-2-il(piridin-2-il)amino)-N-hidroxiheptanamida



2-Bromopiridina (1) (1,0 g, 6,3 mmol), benzo[d]tiazol-2-amina (2) (0,974 g, 8,22 mmol), Xantphos (0,366 g, 0,63 mmol) y Cs_2CO_3 (3,09 g, 9,4 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,29 g, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. Después se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para dar N-(piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina (3) en la forma de un sólido amarillo (0,86 g, 60%).

LCMS (ES): Encontrado 228,1 $[\text{MH}]^+$.

Se añadió NaH (60%) (34 mg, 0,86 mmol) en porciones a N-(piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina (3) (188 mg, 0,82 mmol) en DMF (5 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-7-yodoheptanoato (305 mg, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) por 1 h en la oscuridad, después se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 7-(benzo[d]tiazol-2-il(piridin-2-il)amino)heptanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (106 mg, 34%).

LCMS (ES): Encontrado 384,1 $[\text{MH}]^+$.

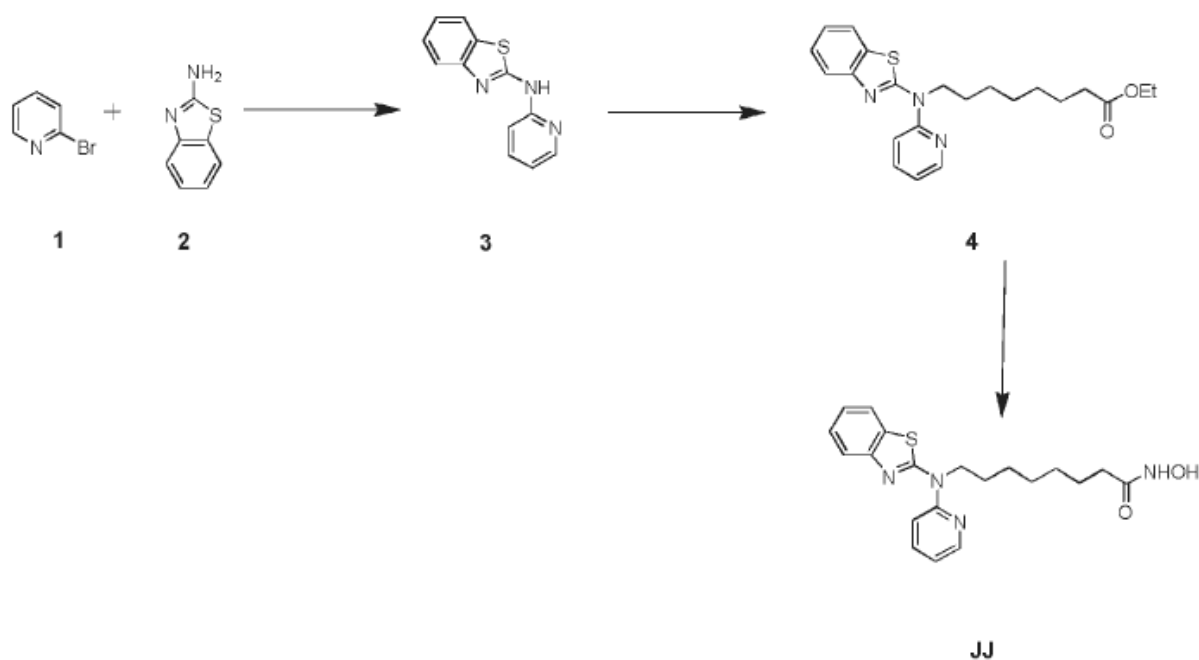
Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH: [se añadió KOH (774 mg, 13,8 mmol) en MeOH (10 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (960 mg, 13,8 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C , luego se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 7-(benzo[d]tiazol-2-il(piridin-2-il)amino)heptanoato de etilo (4) (106 mg, 0,27 mmol) seguido de KOH (154 mg, 2,7 mmol) solubilizado en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/ H_2O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) para dar 7-(benzo[d]tiazol-2-il(piridin-2-il)amino)-N-hidroxiheptanamida, Ejemplo II, en la forma de un líquido blanquecino (18 mg, 17%).

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,42 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,62-7,75 (m, 2H), 7,34 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J=6,8, 5,1$ Hz, 1H), 4,28-4,46 (m, 2H), 2,09 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,80 (quin, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,56-1,69 (m, 2H), 1,33-1,53 (m, 4H).

CMS (ES): Encontrado 371,1 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo JJ

8-(Benzo[d]tiazol-2-il(piridin-2-il)amino)-N-hidroxiocetanamida



Se añadió NaH (60%) (75 mg, 1,8 mmol) en porciones a N-(piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina (3) (de acuerdo con el Ejemplo KK anterior) (430 mg, 1,8 mmol) en DMF (10 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-8-yodooctanoato (733 mg, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad, después se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 8-(benzo[d]tiazol-2-il(piridin-2-il)amino)octanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (310 mg, 41%).

10 LCMS (ES): Encontrado 398,1 [MH]⁺.

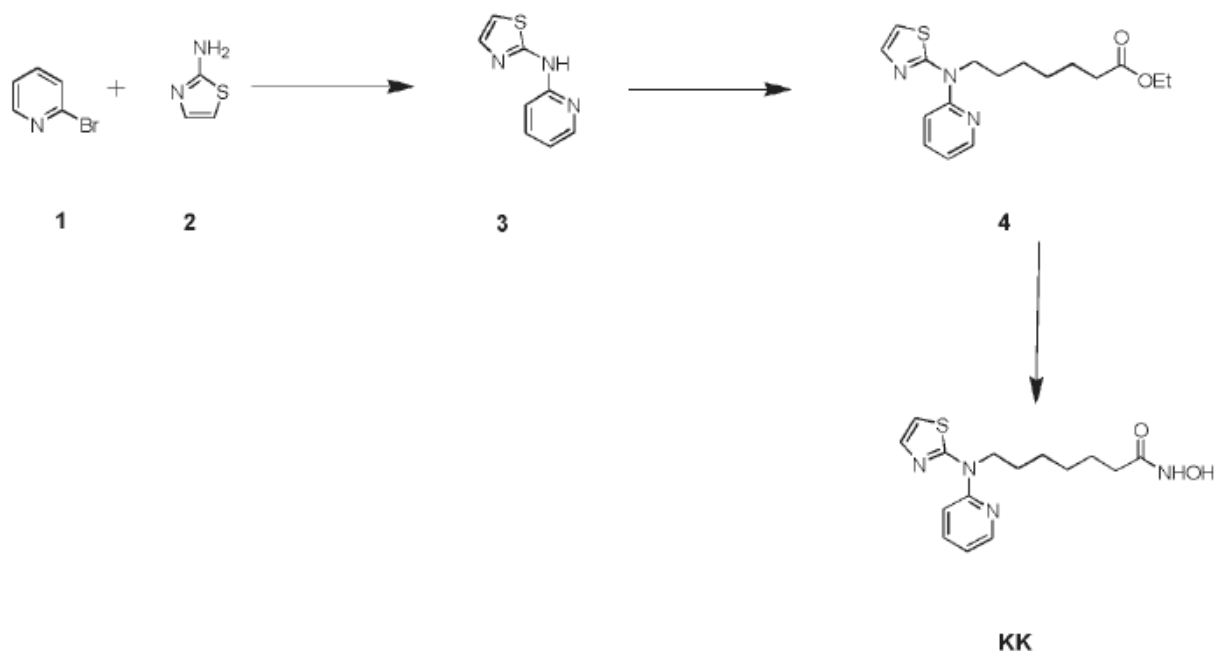
Se preparó una disolución fresca de NH₂OH en MeOH: [se añadió KOH (2,18 g, 39,02 mmol) en MeOH (15 ml) a NH₂OH.HCl (2,71 g, 39,02 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C, después se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 8-(benzo[d]tiazol-2-il(piridin-2-il)amino)octanoato de etilo (4) (310 mg, 0,78 mmol) seguido de KOH (437 mg, 7,8 mmol) solubilizado en MeOH (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/H₂O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) para dar 8-(benzo[d]tiazol-2-il(piridin-2-il)amino)-N-hidroxiocetanamida, Ejemplo JJ, en la forma de un sólido amarillo (43 mg, 14%).

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,33 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,47 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,89-7,96 (m, 1H), 7,87 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,21 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=7,1, 5,0 Hz, 1H), 4,38-4,51 (m, 2H), 1,93 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,65-1,81 (m, 2H), 1,49 (dt, J=14,6, 7,4 Hz, 2H), 1,30-1,43 (m, 4H), 1,18-1,29 (m, 2H),

LCMS (ES): Encontrado 385,0 [MH]⁺.

25 Ejemplo KK

N-Hidroxi-7-(piridin-2-il(tiazol-2-il)amino)heptanamida



2-Bromopiridina (**1**) (2,0 g, 12,6 mmol), tiazol-2-amina (**2**) (1,07 g, 10,7 mmol), Xantphos (0,732 g, 0,12 mmol) y Cs_2CO_3 (6,17 g, 18,9 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla de reacción se desgaseó con $\text{N}_2(\text{g})$ y se dispuso al vacío durante 10 min. Se añadió luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (576 mg, 0,63 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 30 h. Luego se vertió en agua desmineralizada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (1:1) para dar N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (**3**) en la forma de un sólido amarillo (0,8 g, 35%).

LCMS (ES): Encontrado 178,1 $[\text{MH}]^+$.

Se añadió NaH (60%) (45 mg, 1,12 mmol) en porciones a N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (**3**) (200 mg, 1,12 mmol) en DMF (7ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-7-yodoheptanoato (417 mg, 1,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1 h en la oscuridad, después se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 7-(piridin-2-il(tiazol-2-il)amino)heptanoato de etilo (**4**) en la forma de un sólido amarillo (170 mg, 45%).

LCMS (ES): Encontrado 334,1 $[\text{MH}]^+$.

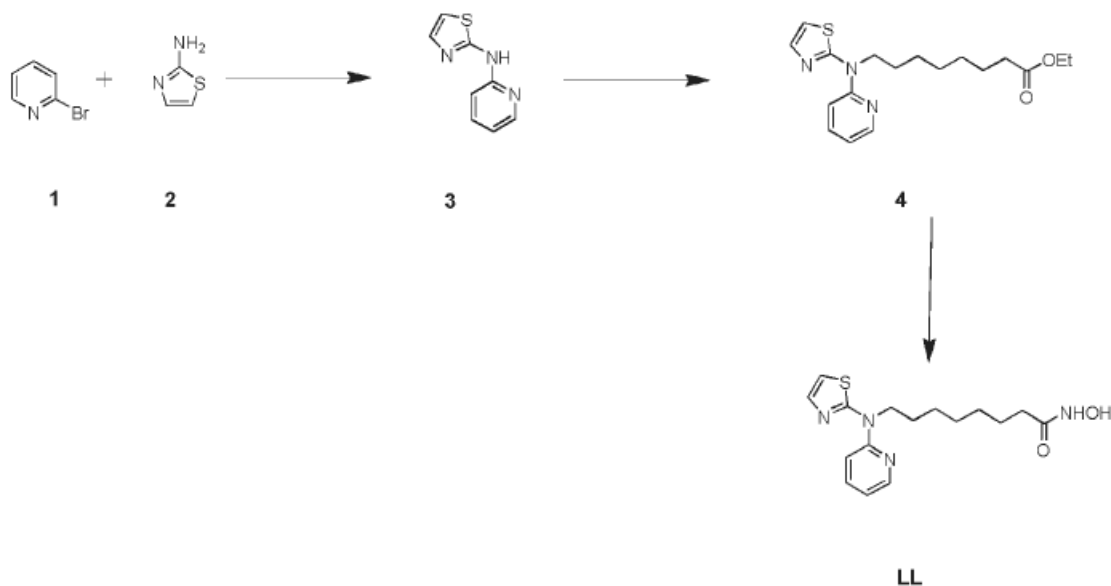
Se preparó una disolución fresca de NH_2OH en MeOH: [se añadió KOH (1,43 g, 25,4 mmol) en MeOH (15 ml) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,77 g, 25,4 mmol) en MeOH (15 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C , después se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 7-(piridin-2-il(tiazol-2-il)amino)heptanoato de etilo (**4**) (170 mg, 0,5 mmol) seguido de KOH (286 mg, 5,0 mmol) solubilizado en MeOH (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/ H_2O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9) para dar N-hidroxi-7-(piridin-2-il(tiazol-2-il)amino)heptanamida, Ejemplo KK, en la forma de un líquido pardo ligero (10 mg, 6%).

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,38 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 7,73-7,84 (m, 1H), 7,40 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J=8,5, 3,1$ Hz, 1H), 6,95-7,03 (m, 1H), 6,92 (dd, $J=3,7, 1,1$ Hz, 1H), 4,26-4,37 (m, 2H), 2,09 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,70-1,83 (m, 2H), 1,63 (quin, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,35-1,52 (m, 4H).

LCMS (ES): Encontrado 321,1 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo LL

N-Hidroxi-8-(piridin-2-il(tiazol-2-il)amino)octanamida



- Se añadió NaH (60%) (66 mg, 1,69 mmol) en porciones a N-(piridin-2-il)thiazol-2-amina (3) (300 mg, 1,69 mmol) en DMF (8 ml) a 5°C bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 20 min y se añadió etil-8-yodooctanoato (654 mg, 2,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C bajo Ar(g) durante 1h en la oscuridad, después se vertió en agua desmineralizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc/Hexano (3:7) para suministrar 8-(piridin-2-il(thiazol-2-il)amino)octanoato de etilo (4) en la forma de un sólido amarillo (180 mg, 30%).

LCMS (ES): Encontrado 348,1 [MH]⁺

- Se preparó una disolución fresca de NH₂OH en MeOH: [se añadió KOH (1,42 g, 52,8 mmol) in MeOH (20 ml) a NH₂OH.HCl (1,75 g, 25,2 mmol) en MeOH (20 ml) a 0°C]. La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C, después se filtró para eliminar las sales; el filtrado se añadió luego a 8-(piridin-2-il(thiazol-2-il)amino)octanoato de etilo (4) (175 mg, 0,5 mmol) seguido de KOH (283 mg, 5,04 mmol) solubilizado en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 21 h, después se concentró al vacío, se vertió en salmuera/H₂O (30 ml/70 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y posteriormente se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) para dar N-hidroxi-8-(piridin-2-il(thiazol-2-il)amino)octanamida, Ejemplo LL, en la forma de un sólido pardo ligero (65 mg, 38%).

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,33 (s, 1H), 8,66 (br. s., 1H), 8,40 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,77-7,91 (m, 1H), 7,46 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,99- 7,08 (m, 2H), 4,29-4,38 (m, 2H), 1,93 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,60-1,73 (m, 2H), 1,48 (quin, J=7,2 Hz, 2H), 1,28-1,41 (m, 4H), 1,16-1,27 (m, 2H).

LCMS (ES): Encontrado 335,7 [MH]⁺.

Datos bioquímicos

- Se puede ensayar la actividad inhibidora de HDAC de los compuestos de la invención mediante cualquier ensayo adecuado, p. ej., el ensayo descrito en el documento WO2008/062201. Con este ensayo, se obtuvieron los siguientes datos:

Datos bioquímicos *in vitro*

Ejemplo	Cl ₅₀ , HDAC1	Cl ₅₀ , HDAC6
A	* (226,5 nM)	* (1,76 nM)
B	*	*
C	*	*
D	***	*
E	*	*

ES 2 672 701 T3

Ejemplo	CI ₅₀ , HDAC1	CI ₅₀ , HDAC6
F	***	*
G	*	*
H	***	*
I	**	*
J	***	*
K	*	*
L	****	*
M	***	*
N	***	*
O	**	*
P	***	*
Q	****	*
R	***	*
S	**	*
T	***	*
U	***	*
V	****	*
w	***	*
X	***	*
Y	*	*
Z	****	*
AA	***	*
BB	****	*
CC	**	*
DD	***	*
EE	***	*
FF	***	*
GG	**	*
HH	***	*
II	***	*
JJ	***	*
KK	***	*
LL	***	*

Asterisco:

**** \geq 10uM

*** \leq 10uM \geq 1 uM

5 ** \leq 1 uM \geq 500nM

* \leq 500 nM

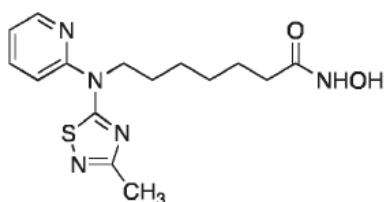
Datos de inhibición del desarrollo de células de cáncer *in vitro* para el compuesto A

Cl ₅₀ (μM), A549	Cl ₅₀ (μM), PC-3
1,89	2,32

Datos comparativos de farmacocinética de ratón para el Ejemplo A y el Ejemplo 3 del documento WO 2010/086646

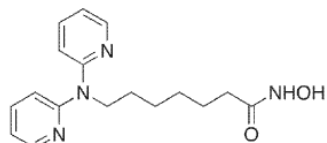
- 5 Al comparar los compuestos de la presente invención con los Ejemplos en el documento WO 2010/086646, se ha demostrado que los compuestos de la invención han aumentado la biodisponibilidad (datos que siguen para los ratones).

Ejemplo A:



- 10 Biodisponibilidad oral, F% = 19

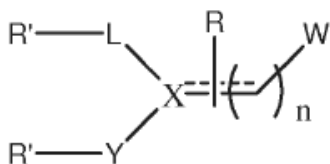
Ejemplo 3 del documento WO/2010/86646



F% = 2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



en donde:

5  es un enlace sencillo y X es N; y

en donde:

R es H;

cada R' se selecciona en forma independiente entre H y QR₁;

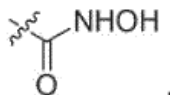
cada Q se selecciona en forma independiente entre un enlace, CO, CO₂, NH, S, SO, SO₂

10 u O;

cada R₁ se selecciona en forma independiente entre H, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₁-C₁₀, halógeno, alquilarilo C₁-C₁₀, alquil C₁-C₁₀ heteroarilo, heterocicloalquilo C₁-C₁₀ o trifluorometilo;

15 L es un heteroarilo de 5 miembros que contiene nitrógeno, opcionalmente condensado a un benceno, con la salvedad que L no es pirrol ni pirrol benzocondensado;

Y es un piridilo;



W es el grupo de unión a zinc -CONHOH de la estructura:

20 cada arilo o heteroarilo puede estar sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, amino, mono alquilamino C₁-C₃, bis alquilamino C₁-C₃, acilamino C₁-C₃, aminoalquilo C₁-C₃, mono (alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, bis(alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, acilamino C₁-C₃, alquil C₁-C₃ sulfonilamino, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, alcóxicarbonilo C₁-C₃, aminocarbonilo, mono alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, bis alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, -SO₃H, alquilsulfonilo C₁-C₃, aminosulfonilo, mono alquil C₁-C₃ aminosulfonilo y bis alquil C₁-C₃ aminosulfonilo;

25 cada alquilo, alquenilo o alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con arilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, heteroarilo, halógeno, NH₂, NO₂ o hidroxilo, o su sal farmacéuticamente aceptable;

en donde en por lo menos uno, preferiblemente en ambos, de L e Y, el átomo que está directamente unido a X es un carbono, y por lo menos un átomo de nitrógeno está directamente unido a dicho carbono;

en donde además de un átomo N, L contiene por lo menos un heteroátomo más en el anillo heteroarilo seleccionado entre N, O o S; y

30 en donde n es 5 a 7.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde L contiene por lo menos dos heteroátomos, preferiblemente en donde L es tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo y oxadiazolilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente condensado a un benceno.

35 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde por lo menos un R' es H, alquilo C₁-C₁₀, O-(alquilo C₁-C₁₀), trifluorometilo o halógeno, preferiblemente en donde el alquilo está sustituido con por lo menos un flúor, alternativamente en donde por lo menos un R' es arilo opcionalmente sustituido u O-(arilo opcionalmente sustituido), en donde los sustituyentes opcionales se definen en la reivindicación 1, preferiblemente en donde el arilo está sustituido con por lo menos un halógeno.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre:

- N-hidroxi-7-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)(piridin-2-il)amino]heptanamida;
 N-hidroxi-7-[(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)(piridin-3-il)amino]heptanamida;
 N-hidroxi-7-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(piridin-2-il)amino]heptanamida;
- 5 N-hidroxi-8-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(piridin-2-il)amino]octanamida;
 N-hidroxi-7-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)(piridin-2-il)amino]heptanamida;
 N-hidroxi-8-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)(piridin-2-il)amino]octanamida;
 N-hidroxi-7-(piridin-2-il(1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)heptanamida;
 N-hidroxi-8-(piridin-2-il(1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)octanamida;
- 10 N-hidroxi-7-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)(piridin-2-il)amino]heptanamida;
 N-hidroxi-8-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)(piridin-2-il)amino]octanamida;
 7-(benzo[d]oxazol-2-il(piridin-2-il)amino)-N-hidroxiheptanamida;
 8-(benzo[d]oxazol-2-il(piridin-2-il)amino)-N-hidroxiocetanamida;
 N-hidroxi-7-[(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(piridin-2-il)amino]heptanamida;
- 15 N-hidroxi-8-[(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)(piridin-2-il)amino]octanamida;
 N-hidroxi-7-(piridin-2-il(1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)heptanamida;
 N-hidroxi-8-(piridin-2-il(1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)octanamida;
 7-[(5-fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino]-N-hidroxiheptanamida;
 8-[(5-fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino]-N-hidroxiocetanamida;
- 20 7-[(5-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino]-N-hidroxiheptanamida;
 8-[(5-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino]-N-hidroxiocetanamida;
 7-[(5-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-N-hidroxiheptanamida;
 8-[(5-fluoropiridin-2-il)(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-N-hidroxiocetanamida;
 7-(benzo[d]oxazol-2-il(5-fluoropiridin-2-il)amino)-N-hidroxiheptanamida;
- 25 8-(benzo[d]oxazol-2-il(5-fluoropiridin-2-il)amino)-N-hidroxiocetanamida;
 7-[(4-(4-fluoropenil)piridin-2-il)(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-N-hidroxiheptanamida;
 8-[(4-(4-fluoropenil)piridin-2-il)(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-N-hidroxiocetanamida;
 7-[(piridin-2-il)(3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-il)amino]-N-hidroxiheptanamida;
 8-[(piridin-2-il)(3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-il)amino]-N-hidroxiocetanamida;
- 30 7-[(5-fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino]-N-hidroxiheptanamida;
 8-[(5-fluoropiridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino]-N-hidroxiocetanamida;
 7-[(4-(4-fluoropenil)piridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino]-N-hidroxiheptanamida;
 8-[(4-(4-fluoropenil)piridin-2-il)(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino]-N-hidroxiocetanamida;
 7-[(5-fluoropiridin-2-il)(3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-il)amino]-N-hidroxiheptanamida;
- 35 8-[(5-fluoropiridin-2-il)(3-(trifluorometil)1,2,4-tiadiazol-5-il)amino]-N-hidroxiocetanamida;
 7-(benzo[d]tiazol-2-il(piridin-2-il)amino)-N-hidroxiheptanamida;

8-(benzo[d]tiazol-2-il(piridin-2-il)amino)-N-hidroxiocetanamida;

N-hidroxi-7-(piridin-2-il(tiazol-2-yl)amino)heptanamida; y

N-hidroxi-8-(piridin-2-il(tiazol-2-yl)amino)ocetanamida, o su sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 5. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, para uso en terapia, preferiblemente para uso en el tratamiento o la prevención de una afección mediada por histona deacetilasa (HDAC), en donde la afección es
- 10 cáncer, hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca crónica, una afección inflamatoria, una enfermedad cardiovascular, una hemoglobinopatía, una talasemia, una enfermedad de células falciformes, un trastorno del SNC, una enfermedad autoinmune, diabetes, osteoporosis, MDS, hiperplasia prostática benigna, endometriosis, leucoplasia oral, un trastorno metabólico genéticamente relacionado, una infección, Rubens-Taybi, síndrome X frágil
- 15 o deficiencia de alfa-1 antitripsina, más preferiblemente en donde la afección es leucemia linfocítica crónica, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, mesotelioma, linfoma de células T, hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca crónica, una afección inflamatoria de la piel (en particular psoriasis, acné o eccema), una afección inflamatoria músculo-esquelética (en particular artritis reumatoidea, artritis reumatoidea juvenil, espondilitis anquilosante o artrosis), o una afección inflamatoria del tubo digestivo (en particular enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o síndrome de intestino irritable).
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en acelerar la cicatrización de heridas, proteger los folículos capilares, o como inmunosupresor.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 20 8. Un producto que contiene (a) un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y (b) otro inhibidor de HDAC, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la prevención de una afección seleccionada entre cáncer, hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca crónica, una infección inflamatoria, una enfermedad cardiovascular, una hemoglobinopatía, una talasemia, una enfermedad de células falciformes, un trastorno del SNC,
- 25 una enfermedad autoinmune, diabetes, osteoporosis, MDS, hiperplasia prostática benigna, endometriosis, leucoplasia oral, un trastorno metabólico genéticamente relacionado, una infección, Rubens-Taybi, síndrome X frágil o deficiencia de alfa-1 antitripsina, más preferiblemente en donde la afección es leucemia linfocítica crónica, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, mesotelioma, linfoma de células T, hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca crónica, una afección inflamatoria de la piel (en particular psoriasis, acné o eccema), una afección inflamatoria músculo-esquelética (en particular artritis reumatoidea, artritis reumatoidea juvenil, espondilitis anquilosante o artrosis), o una afección inflamatoria del tubo digestivo (en particular enfermedad inflamatoria
- 30 intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o síndrome de intestino irritable), u (c) otro agente quimioterapéutico o antineoplásico, para uso simultáneo separado o secuencial en el tratamiento o la prevención del cáncer.