

Organización y  
Digitalización CSA Ltda



CSA126942



PGT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-120813

INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE  
INVENCION

TITULO: INHIBIDORES DE DESACETILASAS B A BASE DE  
HIDROXAMATO

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: Septiembre de 2010

P2010/000133

# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOUR

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-120813- -00000-0000

Fecha: 2010-09-29 16:58:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 201

## PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

### PATENTE PCT

### ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000133

#### SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

#### SOLICITANTE (71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: \_\_\_\_\_

Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

#### IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

#### REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

#### IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79782747Bta  
TP 74.295

#### INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

#### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/053421

Fecha Marzo 24, 2009

Publicación Internacional No. WO 2009/118305

Fecha Octubre 1, 2009

6

#### Título (54) INHIBIDORES DE DESACETILASAS B A BASE DE HIDROXAMATO

Clasificación Internacional (51) C07D 207/08, C07D 403/06, C07D 405/06, C07D 413/06, C07D 471/04, A61K 31/4025, A61P 35/00, C07D 401/06

#### Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 26, 2008

(31) Número de  
Solicitud

61/039,674

9

Compr bante de pag N . 10-

Fecha Septiembre de 2010



**ANEXOS**

2



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102832



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. *Declaración bajo la Regla 4.176(i) PCT.*



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



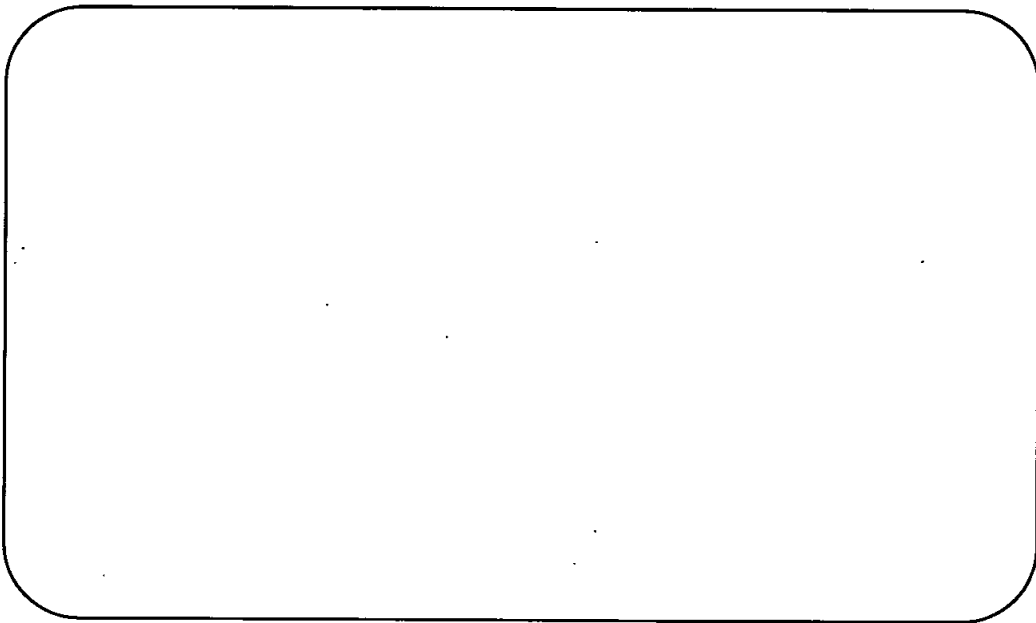
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



**FIGURA CARACTERÍSTICA:**



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.



## **LISTA DE INVENTORES**

**PCT/EP2009/053421**

**1. Michael SHULTZ,  
Novartis for BioMedical Research, Inc.,  
250 Massachusetts Avenue,  
Cambridge, MA 02139  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Estadounidense**

**2. Christine Hiu-Tung CHEN,  
Novartis for BioMedical Research, Inc.,  
250 Massachusetts Avenue,  
Cambridge, MA 02139  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Estadounidense**

**3. Young Shin CHO,  
Novartis for BioMedical Research, Inc.,  
250 Massachusetts Avenue,  
Cambridge, MA 02139  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Koreana**

**4. Lei JIANG,  
Novartis for BioMedical Research, Inc.,  
250 Massachusetts Avenue,  
Cambridge, MA 02139  
Estados Unidos  
Nacionalidad: China**

**5. Jianmei FAN,  
Novartis for BioMedical Research, Inc.,  
250 Massachusetts Avenue,  
Cambridge, MA 02139  
Estados Unidos  
Nacionalidad: China**



4

6. Gang LIU,  
Novartis for BioMedical Research, Inc.,  
250 Massachusetts Avenue,  
Cambridge, MA 02139  
Estados Unidos  
Nacionalidad: China

7. Dyuti MAJUMDAR,  
Novartis for BioMedical Research, Inc.,  
250 Massachusetts Avenue,  
Cambridge, MA 02139  
Estados Unidos  
Nacionalidad: India

8. Jianke LI  
1413 Aspen Glen Drive  
Hamden, CT 06518  
Estados Unidos  
Nacionalidad: China

?

@

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 81,551  
FECHA : SEPTIEMBRE 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-120813- -00000-0000

Fecha: 2010-09-29 16:58:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 201

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE    | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO   |
|----------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|------------|
| OLARTE RAISBEK | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 353915306 | 29/09/2010 | 554,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 554,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 554,000.00  |

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

*Nota del traductor:*

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/50, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor C.  
JORGE E. SIERRA  
Vicecónsul 376 - 1910

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

*Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.*



Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA  
Licencia 276-19231

8

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: [treseser1@yahoo.com](mailto:treseser1@yahoo.com). No. 8346

Traductor CR  
JORGE E. SIERRA  
Licencia 376 - 1993

**Power of Attorney**

**Poder**

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

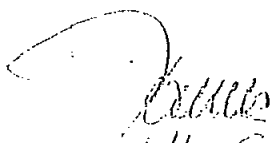
by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Leñas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

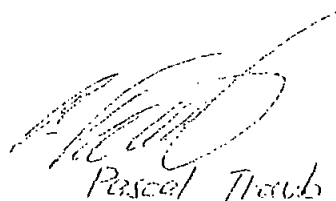
Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland



Altha Caronier



Pascal Thaub

18

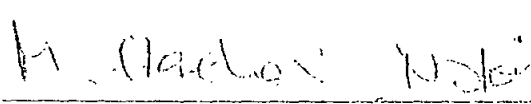
**Attestation**

- 1 On this date, the 30<sup>th</sup> (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30<sup>th</sup> (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

  
\_\_\_\_\_

Dr. Matthias Stachelin, Notary Public  
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),  
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5, 1961)

Country: Switzerland (Schweiz/Kanton)

This official document

is certified by *[Signature]*  
notary *[Signature]*  
in the Canton of *[Signature]*  
dated *[Signature]* by the *[Signature]*

Certified *[Signature]* 20.10.1966

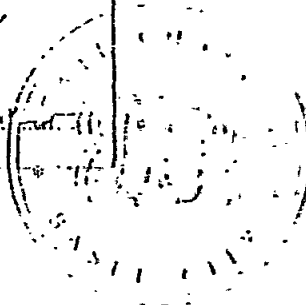
in Basel-Stadt *[Signature]*

by the *[Signature]* of the Canton of Basel-Stadt

no. *[Signature]* 18.10.66

Signature: *[Signature]*

Heddi Fischer





**Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT**

*The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51 bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to the international application PCT/EP09/053421,

Novartis AG, is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

Michael SHULTZ, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA, dated 17.03.2009

Christine Hiu-Tung CHEN, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA, dated 26.03.2009

Young Shin CHO, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA, dated 17.03.2009

Lei JIANG, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA, dated 24.03.2009

Jianmei FAN, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA, dated 17.03.2009

Gang LIU, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA, dated 17.03.2009

Dyuti MAJUMDAR, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA, dated 17.03.2009

to Novartis AG.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

12

**SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE  
COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional  
01 de Octubre de 2009 (01.10.2009)

(10) Número de Publicación Internacional  
PCT WO 2009/118305 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente:

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

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2009/053421

(22) Fecha de Presentación Internacional:

24 de Marzo de 2009 (24.03.2009)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad

61/039,674 26 de Marzo de 2008 (26.03.2008) US

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):

**SHULTZ, Michael** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (US). **CHEN, Christine, Hiu-Tung** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (US). **CHO, Young Shin** [KR/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (US). **JIANG, Lei** [CN/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (US). **FAN, Jianmei** [CN/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (US). **LIU, Gang** [CN/US]; Novartis Institutes for BioMedical

Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (US). **MAJUMDAR, Dyuti** [IN/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (US).

(74) Agente : **VON SPRECHER, Georg**; Novartis Pharma AG, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

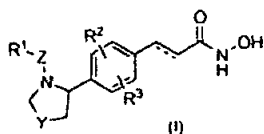
**Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:**

-- con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))

**Publicada:**

-- con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Título : **INHIBIDORES DE DESACETILASAS B A BASE DE HIDROXAMATO**



(A)

(57) Resumen: Las enseñanzas de la presente invención se refieren a los compuestos de la Fórmula (I) y sales, hidratos, ésteres, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y, Z, y (A) son tal como se define en la presente invención. Las enseñanzas de la presente invención también proporcionan métodos para preparar los compuestos de la Fórmula (I) y métodos para utilizar compuestos de la Fórmula (I) para el tratamiento, inhibición, o prevención de condiciones o trastornos patológicos transmitidos en su totalidad o en parte por desacetilasas.

WO 2009/118305 A1

(43) International Publication Date  
1 October 2009 (01.10.2009)



(10) International Publication Number  
**WO 2009/118305 A1**

(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:  
PCT/EP2009/053421

(22) International Filing Date:  
24 March 2009 (24.03.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
61/039,674 26 March 2008 (26.03.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): NO-  
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel  
(CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SHULTZ, Michael  
[US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research,  
Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139  
(US). CHEN, Christine, Hiu-Tung [US/US]; Novartis  
Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Mas-  
sachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (US). CHO,

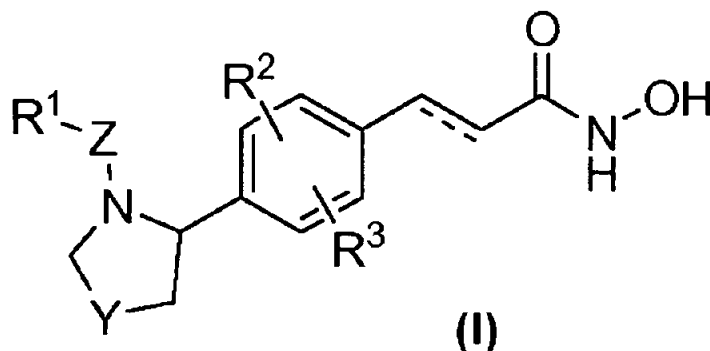
Young Shin [KR/US]; Novartis Institutes for BioMedical  
Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge,  
MA 02139 (US). JIANG, Lei [CN/US]; Novartis Insti-  
tutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts  
Avenue, Cambridge, MA 02139 (US). FAN, Jianmei  
[CN/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research,  
Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139  
(US). LIU, Gang [CN/US]; Novartis Institutes for  
BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue,  
Cambridge, MA 02139 (US). MAJUMDAR, Dyuti [IN/  
US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.,  
250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (US).

(74) Agent: VON SPRECHER, Georg; Novartis Pharma AG,  
Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,  
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,  
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,  
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,  
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,  
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,  
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Continued on next page]

(54) Title: HYDROXAMATE-BASED INHIBITORS OF DEACETYLASES B



(57) Abstract: The present teachings relate to  
compounds of Formula (I) and pharmaceutically  
acceptable salts, hydrates, esters, and prodrugs  
thereof, wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y, Z, and (A) are as  
defined herein. The present teachings also provide  
methods of preparing compounds of Formula (I)  
and methods of using compounds of Formula (I) in  
treating, inhibiting, or preventing pathologic con-  
ditions or disorders mediated wholly or in part by  
deacetylases.

== (A)

- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declarations under Rule 4.17:
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- Published:
- with international search report (Art. 21(3))



## HYDROXAMATE-BASED INHIBITORS OF DEACETYLASES B

### INTRODUCTION

[0001] Deacetylation, catalyzed by deacetylases, relates to transcriptional regulation of proteins involved in signal transduction. Accordingly, deacetylase inhibitors can be used for the therapy of pathological conditions or disorders wholly or in part mediated by one or more deacetylases. These conditions or disorders can include retinopathies, age-related macular degeneration, psoriasis, haemangioblastoma, haemangioma, arteriosclerosis, muscle wasting conditions such as muscular dystrophies, cachexia, Huntington's syndrome, inflammatory diseases such as rheumatoid or rheumatic inflammatory diseases, cardiovascular diseases such as cardiac hypertrophy and heart failure, renal disease and dysfunction, stroke autoimmune disorders and neoplastic diseases. More specifically, deacetylase inhibitors can be useful for treating arthritis and arthritic conditions (e.g., osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and the like), other chronic inflammatory disorders (e.g., chronic asthma, arterial or post-transplantational atherosclerosis, endometriosis, and the like), solid tumors (e.g., cancers of the gastrointestinal tract, pancreas, breast, stomach, cervix, bladder, kidney, prostate, esophagus, ovaries, endometrium, lung, brain, melanoma, Kaposi's sarcoma, squamous cell carcinoma of head and neck, malignant pleural mesothelioma, lymphoma, multiple myeloma, and the like), and liquid tumors (e.g., leukemias).

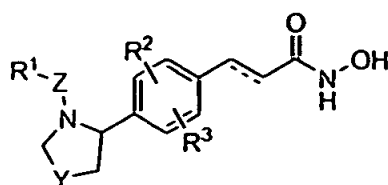
[0002] More specifically, histone deacetylases remove an acetyl group from an N-acetyl lysine on a histone. In normal cells, histone deacetylase (HDAC) and histone acetyltransferase together control the level of acetylation of histones and non-histone proteins to maintain a balance. Reversible acetylation of histones is a major regulator of gene expression that acts by altering accessibility of transcription factors to DNA.

[0003] HDAC inhibitors have been studied for their therapeutic effect to proliferative diseases, including tumors, hyperproliferative conditions, neoplasias, immune diseases, cardiovascular diseases and central and peripheral nervous system diseases. More specifically, HDAC inhibitors can be useful for their antitumor activities. For example, butyric acid and its derivatives, including sodium phenylbutyrate, have been reported to induce apoptosis *in vitro* in human colon carcinoma, leukemia, and retinoblastoma cell lines. However, butyric acid and its derivatives are not useful as pharmacological agents because they tend to be metabolized rapidly

and have a very short half-life *in vivo*. Other HDAC inhibitors that have been studied for their anti-cancer activities include trichostatin A and trapoxin. Trichostatin A, an antifungal and antibiotic agent, is a reversible inhibitor of mammalian HDAC and trapoxin, a cyclic tetrapeptide, is an irreversible inhibitor of mammalian HDAC. Although trichostatin and trapoxin have been studied for their anti-cancer activities, the *in vivo* instability of these compounds makes them less suitable as anti-cancer drugs.

### SUMMARY

[0004] The present teachings relate to compounds of Formula I:



I;

and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, esters, and prodrugs thereof, wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y, Z, and == are as defined herein.

[0005] The present teachings also relate to methods of preparing compounds of Formula I, including pharmaceutically acceptable salts, hydrates, esters and prodrugs thereof, and methods of using compounds of Formula I, including pharmaceutically acceptable salts, hydrates, esters and prodrugs thereof, in treating pathologic conditions or disorders mediated wholly or in part by deacetylases, for example, including administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I to a patient, for example, a patient in need thereof. Examples of the pathologic conditions or disorders include undesired proliferative conditions, neurodegenerative diseases, cardiovascular diseases, strokes, autoimmune diseases, inflammatory diseases, undesired immunological processes, and fungal infections.

[0006] The foregoing as well as other features and advantages of the present teachings will be more fully understood from the following description and claims.

### DETAILED DESCRIPTION

[0007] Throughout the description, where compositions are described as having, including, or

15

comprising specific components, or where processes are described as having, including, or comprising specific process steps, it is contemplated that compositions of the present teachings also consist essentially of, or consist of, the recited components, and that the processes of the present teachings also consist essentially of, or consist of, the recited process steps.

[0008] In the application, where an element or component is said to be included in and/or selected from a list of recited elements or components, it should be understood that the element or component can be any one of the recited elements or components and can be selected from a group consisting of two or more of the recited elements or components.

[0009] The use of the term “include,” “includes,” “including,” “have,” “has,” or “having” should be generally understood as open-ended and non-limiting unless specifically stated otherwise.

[0010] The use of the singular herein includes the plural (and vice versa) unless specifically stated otherwise. In addition, where the use of the term “about” is before a quantitative value, the present teachings also include the specific quantitative value itself, unless specifically stated otherwise. As used herein, the term “about” refers to a  $\pm 5\%$  variation from the nominal value.

[0011] It should be understood that the order of steps or order for performing certain actions is immaterial so long as the present teachings remain operable. Moreover, two or more steps or actions may be conducted simultaneously.

[0012] As used herein, a “compound” refers to the compound itself and its pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and esters, unless otherwise understood from the context of the description or expressly limited to one particular form of the compound, i.e., the compound itself, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof.

[0013] As used herein, “halo” or “halogen” refers to fluoro, chloro, bromo, and iodo.

[0014] As used herein, “oxo” refers to a double-bonded oxygen (i.e., =O).

[0015] As used herein, “alkyl” refers to a straight-chain or branched saturated hydrocarbon group. In some embodiments, an alkyl group can have from 1 to 10 carbon atoms (e.g., from 1 to 6 carbon atoms). Examples of alkyl groups include methyl (Me), ethyl (Et), propyl (e.g., n-

propyl and isopropyl), butyl (e.g., n-butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl), pentyl groups (e.g., n-pentyl, isopentyl, neopentyl), and the like. In some embodiments, alkyl groups optionally can be substituted with up to four groups independently selected from  $-L'-R^5$  and  $-L'-R^{10}$ , where  $L'$ ,  $R^5$ , and  $R^{10}$  are as described herein. A lower alkyl group typically has up to 4 carbon atoms. Examples of lower alkyl groups include methyl, ethyl, propyl (e.g., n-propyl and isopropyl), and butyl groups (e.g., n-butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl).

[0016] As used herein, "alkenyl" refers to a straight-chain or branched alkyl group having one or more carbon-carbon double bonds. In some embodiments, an alkenyl group can have from 2 to 10 carbon atoms (e.g., from 2 to 6 carbon atoms). Examples of alkenyl groups include ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, butadienyl, pentadienyl, hexadienyl groups, and the like. The one or more carbon-carbon double bonds can be internal (such as in 2-butene) or terminal (such as in 1-butene). In some embodiments, alkenyl groups optionally can be substituted with up to groups independently selected from  $-L'-R^5$  and  $-L'-R^{10}$ , where  $L'$ ,  $R^5$ , and  $R^{10}$  are as described herein.

[0017] As used herein, "alkynyl" refers to a straight-chain or branched alkyl group having one or more carbon-carbon triple bonds. In some embodiments, an alkynyl group can have from 2 to 10 carbon atoms (e.g., from 2 to 6 carbon atoms). Examples of alkynyl groups include ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, and the like. The one or more carbon-carbon triple bonds can be internal (such as in 2-butyne) or terminal (such as in 1-butyne). In some embodiments, alkynyl groups optionally can be substituted with up to four groups independently selected from  $-L'-R^5$  and  $-L'-R^{10}$ , where  $L'$ ,  $R^5$ , and  $R^{10}$  are as described herein.

[0018] As used herein, "alkoxy" refers to an  $-O$ -alkyl group. Examples of alkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy (e.g., n-propoxy and isopropoxy), t-butoxy groups, and the like.

[0019] As used herein, "alkylthio" refers to an  $-S$ -alkyl group. Examples of alkylthio groups include methylthio, ethylthio, propylthio (e.g., n-propylthio and isopropylthio), t-butylthio groups, and the like.

[0020] As used herein, "haloalkyl" refers to an alkyl group having one or more halogen substituents. In some embodiments, a haloalkyl group can have 1 to 10 carbon atoms (e.g., from



16

1 to 6 carbon atoms). Examples of haloalkyl groups include  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{C}_2\text{Cl}_5$ , and the like. Perhaloalkyl groups, i.e., alkyl groups wherein all of the hydrogen atoms are replaced with halogen atoms (e.g.,  $\text{CF}_3$  and  $\text{C}_2\text{F}_5$ ), are included within the definition of "haloalkyl." For example, a  $\text{C}_{1-10}$  haloalkyl group can have the formula  $-\text{C}_i\text{H}_{2i+1-j}\text{X}_j$ , wherein X is F, Cl, Br, or I, i is an integer in the range of 1 to 10, and j is an integer in the range of 0 to 2i, provided that j is less than or equal to 2i+1.

[0021] As used herein, "cycloalkyl" refers to a non-aromatic carbocyclic group including cyclized alkyl, alkenyl, and alkynyl groups. A cycloalkyl group can be monocyclic (e.g., cyclohexyl) or polycyclic (e.g., containing fused, bridged, and/or spiro ring systems), wherein the carbon atoms are located inside or outside of the ring system. A cycloalkyl group, as a whole, can have from 3 to 14 ring atoms (e.g., from 3 to 8 carbon atoms for a monocyclic cycloalkyl group and from 7 to 14 carbon atoms for a polycyclic cycloalkyl group). Any suitable ring position of the cycloalkyl group can be covalently linked to the defined chemical structure. Examples of cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcaryl, adamantyl, and spiro[4.5]decanyl groups, as well as their homologs, isomers, and the like. In some embodiments, cycloalkyl groups optionally can be substituted with up to four groups independently selected from  $-\text{L}'-\text{R}^5$  and  $-\text{L}'-\text{R}^{10}$ , where  $\text{L}'$ ,  $\text{R}^5$ , and  $\text{R}^{10}$  are as described herein. For example, cycloalkyl groups can be substituted with one or more oxo groups.

[0022] As used herein, "heteroatom" refers to an atom of any element other than carbon or hydrogen and includes, for example, nitrogen, oxygen, sulfur, phosphorus, and selenium.

[0023] As used herein, "cycloheteroalkyl" refers to a non-aromatic cycloalkyl group that contains at least one (e.g., one, two, three, four, or five) ring heteroatom selected from O, N, and S, and optionally contains one or more (e.g., one, two, or three) double or triple bonds. A cycloheteroalkyl group, as a whole, can have from 3 to 14 ring atoms and contains from 1 to 5 ring heteroatoms (e.g., from 3-6 ring atoms for a monocyclic cycloheteroalkyl group and from 7 to 14 ring atoms for a polycyclic cycloheteroalkyl group). The cycloheteroalkyl group can be covalently attached to the defined chemical structure at any heteroatom(s) or carbon atom(s) that results in a stable structure. One or more N or S atoms in a cycloheteroalkyl ring may be

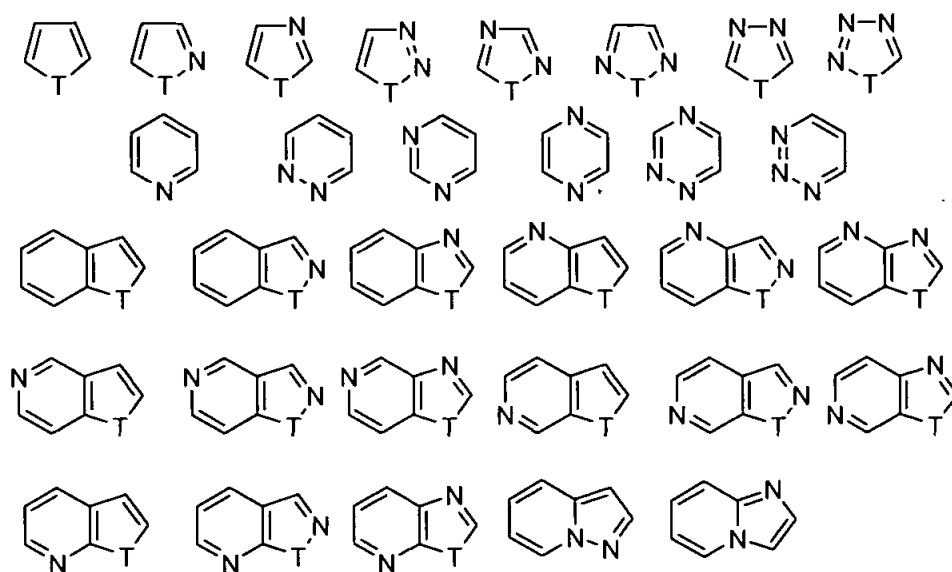
oxidized (e.g., morpholine N-oxide, thiomorpholine S-oxide, thiomorpholine S,S-dioxide). In some embodiments, nitrogen atoms of cycloheteroalkyl groups can bear a substituent, for example, a  $-L'-R^5$  or  $-L'-R^{10}$  group, where  $L'$ ,  $R^5$ , and  $R^{10}$  are as described herein.

Cycloheteroalkyl groups can also contain one or more oxo groups, such as phthalimidyl, piperidonyl, oxazolidinonyl, 2,4(1*H*,3*H*)-dioxo-pyrimidinyl, pyridin-2(1*H*)-onyl, and the like. Examples of cycloheteroalkyl groups include, among others, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyranyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, oxazolidinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, piperidinyl, piperazinyl, and the like. In some embodiments, cycloheteroalkyl groups optionally can be substituted with up to four groups independently selected from  $-L'-R^5$  and  $-L'-R^{10}$ , where  $L'$ ,  $R^5$ , and  $R^{10}$  are as described herein.

[0024] As used herein, "aryl" refers to an aromatic monocyclic hydrocarbon ring system or a polycyclic ring system where at least one of the rings in the ring system is an aromatic hydrocarbon ring and any other aromatic rings in the ring system include only hydrocarbons. In some embodiments, a monocyclic aryl group can have from 6 to 14 carbon atoms and a polycyclic aryl group can have from 8 to 14 carbon atoms. The aryl group can be covalently attached to the defined chemical structure at any carbon atom(s) that result in a stable structure. In some embodiments, an aryl group can have only aromatic carbocyclic rings, e.g., phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, anthracenyl, phenanthrenyl groups, and the like. In other embodiments, an aryl group can be a polycyclic ring system in which at least one aromatic carbocyclic ring is fused (i.e., having a bond in common with) to one or more cycloalkyl or cycloheteroalkyl rings. Examples of such aryl groups include, among others, benzo derivatives of cyclopentane (i.e., an indanyl group, which is a 5,6-bicyclic cycloalkyl/aromatic ring system), cyclohexane (i.e., a tetrahydronaphthyl group, which is a 6,6-bicyclic cycloalkyl/aromatic ring system), imidazoline (i.e., a benzimidazolinyl group, which is a 5,6-bicyclic cycloheteroalkyl/aromatic ring system), and pyran (i.e., a chromenyl group, which is a 6,6-bicyclic cycloheteroalkyl/aromatic ring system). Other examples of aryl groups include benzodioxanyl, benzodioxolyl, chromanyl, indolinyl groups, and the like. In some embodiments, each aryl group optionally can be substituted with up to four groups independently selected from  $-L'-R^5$  and  $-L'-R^{10}$ , where  $L'$ ,  $R^5$ , and  $R^{10}$  are as described herein.

[0025] As used herein, "heteroaryl" refers to an aromatic monocyclic ring system containing at least one ring heteroatom selected from O, N, and S or a polycyclic ring system where at least

one of the rings in the ring system is aromatic and contains at least one ring heteroatom. A heteroaryl group, as a whole, can have from 5 to 14 ring atoms and contain 1-5 ring heteroatoms. In some embodiments, heteroaryl groups can include monocyclic heteroaryl rings fused to one or more aromatic carbocyclic rings, non-aromatic carbocyclic rings, or non-aromatic cycloheteroalkyl rings. The heteroaryl group can be covalently attached to the defined chemical structure at any heteroatom or carbon atom that results in a stable structure. Generally, heteroaryl rings do not contain O-O, S-S, or S-O bonds. However, one or more N or S atoms in a heteroaryl group can be oxidized (e.g., pyridine N-oxide, thiophene S-oxide, thiophene S,S-dioxide). Examples of heteroaryl groups include, for example, the 5-membered and 6-membered monocyclic and 5-6 bicyclic ring systems shown below:



where T is O, S, NH, N-L'-R<sup>5</sup>, or N-L'-R<sup>10</sup>, where L', R<sup>5</sup>, and R<sup>10</sup> are as defined herein.

Examples of such heteroaryl rings include pyrrolyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, indolyl, isoindolyl, benzofuryl, benzothienyl, quinolyl, 2-methylquinolyl, isoquinolyl, quinoxalyl, quinazolyl, benzotriazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzoxazolyl, cinnolinyl, 1H-indazolyl, 2H-indazolyl, indoliziny, isobenzofuyl, naphthyridinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, oxazolopyridinyl, thiazolopyridinyl, imidazopyridinyl, furopyridinyl, thienopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyridopyrazinyl, pyridopyridazinyl, thienothiazolyl, thienoxazolyl, thienoimidazolyl groups, and the like. Further examples of heteroaryl groups include 4,5,6,7-

tetrahydroindolyl, tetrahydroquinolyl, benzothienopyridinyl, benzofuopyridinyl groups, and the like. In some embodiments, heteroaryl groups can be substituted with up to four groups independently selected from  $-L'-R^5$  or  $-L'-R^{10}$ , where  $L'$ ,  $R^5$ , and  $R^{10}$  are as described herein.

[0026] The compounds of the present teachings can include a "divalent group" defined herein as a linking group capable of forming a covalent bond with two other moieties. For example, compounds described herein can include a divalent  $C_{1-10}$  alkyl group, such as, for example, a methylene group.

[0027] As used herein, a "leaving group" ("LG") refers to a charged or uncharged atom (or group of atoms) that can be displaced as a stable species as a result of, for example, a substitution or elimination reaction. Examples of leaving groups include, but are not limited to, halide (e.g., Cl, Br, I), azide ( $N_3$ ), thiocyanate (SCN), nitro ( $NO_2$ ), cyanate (CN), tosylate (toluenesulfonate, OTs), mesylate (methanesulfonate, OMs), brosylate (p-bromobenzenesulfonate, OBs), nosylate (4-nitrobenzenesulfonate, ONs), water ( $H_2O$ ), ammonia ( $NH_3$ ), and triflate (trifluoromethanesulfonate, OTf).

[0028] At various places in the present specification, substituents of compounds are disclosed in groups or in ranges. It is specifically intended that the description includes each and every individual subcombination of the members of such groups and ranges. For example, the term " $C_{1-10}$  alkyl" is specifically intended to individually disclose  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$ ,  $C_{10}$ ,  $C_1-C_{10}$ ,  $C_1-C_9$ ,  $C_1-C_8$ ,  $C_1-C_7$ ,  $C_1-C_6$ ,  $C_1-C_5$ ,  $C_1-C_4$ ,  $C_1-C_3$ ,  $C_1-C_2$ ,  $C_2-C_{10}$ ,  $C_2-C_9$ ,  $C_2-C_8$ ,  $C_2-C_7$ ,  $C_2-C_6$ ,  $C_2-C_5$ ,  $C_2-C_4$ ,  $C_2-C_3$ ,  $C_3-C_{10}$ ,  $C_3-C_9$ ,  $C_3-C_8$ ,  $C_3-C_7$ ,  $C_3-C_6$ ,  $C_3-C_5$ ,  $C_3-C_4$ ,  $C_4-C_{10}$ ,  $C_4-C_9$ ,  $C_4-C_8$ ,  $C_4-C_7$ ,  $C_4-C_6$ ,  $C_4-C_5$ ,  $C_5-C_{10}$ ,  $C_5-C_9$ ,  $C_5-C_8$ ,  $C_5-C_7$ ,  $C_5-C_6$ ,  $C_6-C_{10}$ ,  $C_6-C_9$ ,  $C_6-C_8$ ,  $C_6-C_7$ ,  $C_7-C_{10}$ ,  $C_7-C_9$ ,  $C_7-C_8$ ,  $C_8-C_{10}$ ,  $C_8-C_9$ , and  $C_9-C_{10}$  alkyl. By way of another example, the term "5-14 membered heteroaryl group" is specifically intended to individually disclose a heteroaryl group having 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 5-14, 5-13, 5-12, 5-11, 5-10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 6-14, 6-13, 6-12, 6-11, 6-10, 6-9, 6-8, 6-7, 7-14, 7-13, 7-12, 7-11, 7-10, 7-9, 7-8, 8-14, 8-13, 8-12, 8-11, 8-10, 8-9, 9-14, 9-13, 9-12, 9-11, 9-10, 10-14, 10-13, 10-12, 10-11, 11-14, 11-13, 11-12, 12-14, 12-13, or 13-14 ring atoms; and the phrase "optionally substituted with 1-4 groups" is specifically intended to individually disclose a chemical group that can include 0, 1, 2, 3, 4, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1, 1-4, 1-3, 1-2, 2-4, 2-3, and 3-4 groups.

[0029] Compounds described herein can contain an asymmetric atom (also referred as a chiral

18

center) and some of the compounds can contain one or more asymmetric atoms or centers, which can thus give rise to optical isomers (enantiomers) and diastereomers (geometric isomers). Compounds of the present teachings include such optical isomers and diastereomers in their respective enantiomerically pure forms (i.e., (+) and (-) stereoisomers), in racemic mixtures, and in other mixtures of the (+) and (-) stereoisomers, as well as pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and esters thereof. Optical isomers in pure form or in enantiomerically enriched mixture can be obtained by standard procedures known to those skilled in the art, which include, but are not limited to, chiral separation, diastereomeric salt formation, kinetic resolution, and asymmetric synthesis. The present teachings also encompass cis and trans-isomers of compounds containing alkenyl moieties (e.g., alkenes and imines). It is also understood that the present teachings encompass all possible regioisomers and mixtures thereof, which can be obtained in pure form or in substantially enriched mixture by standard separation procedures known to those skilled in the art, including, but are not limited to, column chromatography, thin-layer chromatography, simulated moving-bed chromatography, and high-performance liquid chromatography.

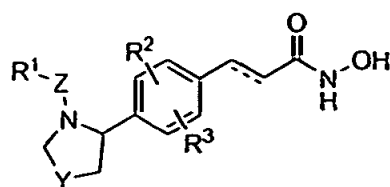
[0030] The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labeled compounds of formula (I) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature.

[0031] Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention comprises isotopes of hydrogen, such as  $^2\text{H}$  and  $^3\text{H}$ , carbon, such as  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{14}\text{C}$ , chlorine, such as  $^{36}\text{Cl}$ , fluorine, such as  $^{18}\text{F}$ , iodine, such as  $^{123}\text{I}$  and  $^{125}\text{I}$ , nitrogen, such as  $^{13}\text{N}$  and  $^{15}\text{N}$ , oxygen, such as  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  and  $^{18}\text{O}$ , phosphorus, such as  $^{32}\text{P}$ , and sulphur, such as  $^{35}\text{S}$ .

[0032] Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.*  $^2\text{H}$ , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

[0033] Isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations Sections using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

[0034] In one aspect, the present teachings provide compounds of Formula I:



I;

and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, esters, and prodrugs thereof,

wherein:

$\equiv$  is a) a single bond or b) a double bond;

Y and Z independently are a)  $-L-$ , b)  $-L-O-L-$ , c)  $-L-S(O)_m-L-$ , or d)  $-L-NR^4-L-$ ;

L, at each occurrence, is a) a divalent  $C_{1-10}$  alkyl group, b) a divalent  $C_{2-10}$  alkenyl group, c) a divalent  $C_{2-10}$  alkynyl group, or d) a covalent bond, wherein each of a)-c) optionally is substituted with 1-4  $-L'-R^5$ ;

$R^1$  is a) H, b) a  $C_{1-10}$  alkyl group, c) a  $C_{2-10}$  alkenyl group, d) a  $C_{2-10}$  alkynyl group, e) a  $C_{3-14}$  cycloalkyl group, f) a  $C_{6-14}$  aryl group, g) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, or h) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of b) – h) optionally is substituted with 1-4  $-L'-R^5$  groups;

$R^2$  and  $R^3$  independently are a) H, b) halogen, halogen c)  $-NO_2$ , d)  $-CN$ , e) a  $C_{1-10}$  alkyl group, f) a  $C_{2-10}$  alkenyl group, g) a  $C_{2-10}$  alkynyl group, h) a  $C_{3-14}$  cycloalkyl group, i) a  $C_{6-14}$  aryl group, j) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, k) a 5-14 membered heteroaryl group, l) a  $C_{1-10}$  alkoxy group, m)  $-NC_{1-10}$  alkyl, n)  $C(O)C_{1-10}$  alkyl, and o)  $C(O)OC_{1-10}$  alkyl, wherein each of e) – o) optionally is substituted with 1-4  $-L'-R^7$  groups;

$R^4$  is a) H, b)  $-C(O)OR^6$ , or c) a  $C_{1-10}$  alkyl group;

$R^5$ , at each occurrence, is a) halogen, b)  $-CN$ , c)  $-NO_2$ , d) oxo, e)  $=N-L'-R^6$ , f)  $-O-L'-R^6$ , g)  $-S(O)_mR^7$ , h) a  $C_{1-10}$  alkyl group, i) a  $C_{2-10}$  alkenyl group, j) a  $C_{2-10}$  alkynyl group,

k) a  $C_{3-14}$  cycloalkyl group, l) a  $C_{6-14}$  aryl group, m) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, or n) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of h) - n) optionally is substituted with 1-4  $-L'-R^{10}$  groups;

19

$R^6$ , at each occurrence, is a) H, b)  $-OR^8$ , c)  $-S(O)_mR^8$ , or d) a  $C_{1-10}$  alkyl group optionally substituted with 1-4  $-L'-R^{10}$  groups;

$R^7$  is a) H, b)  $-OR^8$ , c)  $-NR^8R^9$ , d) a  $C_{1-10}$  alkyl group, e) a  $C_{2-10}$  alkenyl group, f) a  $C_{2-10}$  alkynyl group, g) a  $C_{3-14}$  cycloalkyl group, h) a  $C_{6-14}$  aryl group, i) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, or j) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of d) – j) optionally is substituted with 1-4  $-L'-R^{10}$  groups;

$R^8$  and  $R^9$ , at each occurrence, independently are a) H, b) a  $C_{1-10}$  alkyl group, c) a  $C_{2-10}$  alkenyl group, d) a  $C_{2-10}$  alkynyl group, e) a  $C_{3-14}$  cycloalkyl group, f) a  $C_{6-14}$  aryl group, g) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, or h) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of b) – h) optionally is substituted with 1-4  $-L'-R^{10}$  groups;

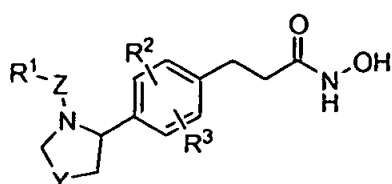
$R^{10}$ , at each occurrence, is a) halogen, b)  $-CN$ , c)  $-NO_2$ , d) oxo, e)  $-OH$ , f)  $-NH_2$ , g)  $-NH(C_{1-10} \text{ alkyl})$ , h)  $-N(C_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , i)  $-CHO$ , j)  $-C(O)-C_{1-10} \text{ alkyl}$ , k)  $-C(O)OH$ , l)  $-C(O)-OC_{1-10} \text{ alkyl}$ , m)  $-C(O)SH$ , n)  $-C(O)-SC_{1-10} \text{ alkyl}$ , o)  $-C(O)NH_2$ , p)  $-C(O)NH(C_{1-10} \text{ alkyl})$ , q)  $-C(O)N(C_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , r)  $-C(S)H$ , s)  $-C(S)-C_{1-10} \text{ alkyl}$ , t)  $-C(S)NH_2$ , u)  $-C(S)NH(C_{1-10} \text{ alkyl})$ , v)  $-C(S)N(C_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , w)  $-C(NH)H$ , x)  $-C(NH)C_{1-10} \text{ alkyl}$ , y)  $-C(NH)NH_2$ , z)  $-C(NH)NH(C_{1-10} \text{ alkyl})$ , aa)  $-C(NH)N(C_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , ab)  $-C(NC_{1-10} \text{ alkyl})H$ , ac)  $-C(NC_{1-10} \text{ alkyl})-C_{1-10} \text{ alkyl}$ , ad)  $-C(NC_{1-10} \text{ alkyl})NH(C_{1-10} \text{ alkyl})$ , ae)  $-C(NC_{1-10} \text{ alkyl})N(C_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , af)  $-S(O)_mH$ , ag)  $-S(O)_m-C_{1-10} \text{ alkyl}$ , ah)  $-S(O)_2OH$ , ai)  $-S(O)_m-OC_{1-10} \text{ alkyl}$ , aj)  $-S(O)_mNH_2$ , ak)  $-S(O)_mNH(C_{1-10} \text{ alkyl})$ , al)  $-S(O)_mN(C_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , am)  $-Si(C_{1-10} \text{ alkyl})_3$ , an) a  $C_{1-10}$  alkyl group, ao) a  $C_{2-10}$  alkenyl group, ap) a  $C_{2-10}$  alkynyl group, aq) a  $C_{1-10}$  alkoxy group, ar) a  $C_{1-10}$  haloalkyl group, as) a  $C_{3-14}$  cycloalkyl group, at) a  $C_{6-14}$  aryl group, au) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, or av) a 5-14 membered heteroaryl group;

$L'$ , at each occurrence, is a) a divalent  $C_{1-10}$  alkyl group, b) a divalent  $C_{2-10}$  alkenyl group, c) a divalent  $C_{2-10}$  alkynyl group, d) a divalent  $C_{1-10}$  haloalkyl group, d) a divalent  $C_{1-10}$  alkoxy group, or f) a covalent bond; and

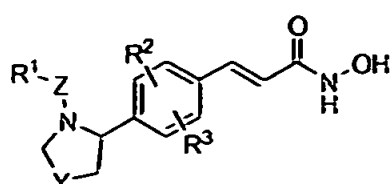
$m$ , at each occurrence, is 0, 1, or 2.

[0035] In some embodiments,  $\equiv$  can be a single bond. In some embodiments,  $\equiv$  can be a double bond. For example, the double bond can be a cis-double bond (i.e., a Z-double bond) or a trans-double bond (i.e., a E-double bond). In certain embodiments,  $\equiv$  can be a trans-double

bond. Accordingly, compound of the present teachings can have Formula Ia or Formula Ib:



Ia



or Ib;

where  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , Y, and Z are as defined herein.

[0036] In various embodiments,  $R^1$  can be H, a  $C_{2-10}$  alkenyl group, a  $C_{2-10}$  alkynyl group, a  $C_{3-14}$  cycloalkyl group, a  $C_{6-14}$  aryl group, a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, or a 5-14 membered heteroaryl group, where each of the  $C_{2-10}$  alkenyl group, the  $C_{2-10}$  alkynyl group, the  $C_{3-14}$  cycloalkyl group, the  $C_{6-14}$  aryl group, the 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and the 5-14 membered heteroaryl group optionally can be substituted with 1-4  $-L'-R^5$  groups, and  $L'$  and  $R^5$  as defined herein. For example,  $R^1$  can be H, a  $C_{2-10}$  alkenyl group, a  $C_{3-14}$  cycloalkyl group, or a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, wherein each of the  $C_{2-10}$  alkenyl group, the  $C_{3-14}$  cycloalkyl group, and the 3-14 membered cycloheteroalkyl group optionally can be substituted with 1-4  $-L'-R^5$  groups, and  $L'$  and  $R^5$  are as defined herein.

[0037] In some embodiments,  $R^1$  can be a  $C_{2-10}$  alkenyl group optionally substituted with 1-4  $-L'-R^5$  groups, where  $L'$  and  $R^5$  as defined herein. For example,  $R^1$  can be a  $C_{2-10}$  alkenyl group optionally substituted with 1-4 groups independently selected from halogen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , and a  $C_{1-10}$  haloalkyl group. In certain embodiments,  $R^1$  can be a  $C_{2-10}$  alkenyl group optionally substituted with 1-4 groups independently selected from halogen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , and  $-CF_3$ . In particular embodiments,  $R^1$  can be 2,2-dichloroethenyl.

[0038] In some embodiments,  $R^1$  can be a  $C_{3-14}$  cycloalkyl group or a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, each of which optionally can be substituted with 1-4  $-L'-R^5$  groups, where  $L'$  and  $R^5$  are as defined herein. In certain embodiments,  $R^1$  can be selected from a cyclopropyl group, a cyclobutyl group, a cyclopentyl group, a cyclohexyl group, and a cycloheptyl group, each of which optionally can be substituted with 1-4  $-L'-R^5$  groups, where  $L'$  and  $R^5$  are as defined herein. In particular embodiments,  $R^1$  can be cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl. In certain embodiments,  $R^1$  can be selected from a





pyrrolidyl group, a piperidyl group, a tetrahydrofuranyl group, and a tetrahydropyranyl group, each of which optionally can be substituted with 1-4  $-L'-R^5$  groups, where  $L'$  and  $R^5$  are as defined herein. In particular embodiments,  $R^1$  can be tetrahydropyranyl.

[0039] In some embodiments,  $R^1$  can be a  $C_{6-14}$  aryl group or a 5-14 membered heteroaryl group, each of which optionally can be substituted with 1-4  $-L'-R^5$  groups, where  $L'$  and  $R^5$  are as defined herein. In certain embodiments,  $R^1$  can be a phenyl group optionally substituted with 1-4 groups independently selected from halogen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , a  $C_{1-10}$  alkyl group, a  $C_{3-14}$  cycloalkyl group, and a  $C_{6-14}$  aryl group, where each of the  $C_{1-10}$  alkyl group, the  $C_{3-14}$  cycloalkyl group, and the  $C_{6-14}$  aryl group optionally can be substituted with 1-4  $-L'-R^{10}$  groups, and  $L'$  and  $R^{10}$  are as defined herein. In particular embodiments,  $R^1$  can be a phenyl group optionally substituted with 1-4 groups independently selected from F, Cl,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , and methyl.

[0040] In various embodiments,  $R^1$  can be a 5-14 membered heteroaryl group optionally substituted with 1-4  $-L'-R^5$  groups, where  $L'$  and  $R^5$  are as defined herein. For example, the 5-14 membered heteroaryl group can be selected from:



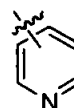
i,



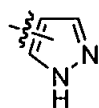
ii,



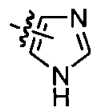
iii,



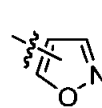
iv,



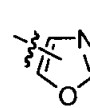
v,



vi,



vii,



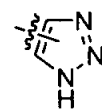
viii,



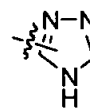
ix,



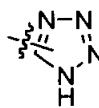
x,



xi,



and xii,

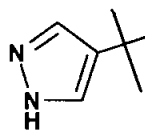


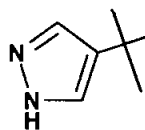
xiii,

wherein each of i-xiii optionally can be fused to a phenyl group or a 5-6 membered heteroaryl group, and optionally can be substituted with 1-4  $-L'-R^5$  groups, where  $L'$  and  $R^5$  are as defined herein.

[0041] In some embodiments,  $R^1$  can be selected from i-xiii, each of which optionally can be substituted with 1-4  $-L'-R^5$  groups, where  $R^5$  can be halogen,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^7$ , a  $\text{C}_{1-10}$  alkyl group, a  $\text{C}_{2-10}$  alkenyl group, a  $\text{C}_{2-10}$  alkynyl group, a  $\text{C}_{3-14}$  cycloalkyl group, a  $\text{C}_{6-14}$  aryl group, a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and a 5-14 membered heteroaryl group, where each of the  $\text{C}_{1-10}$  alkyl groups, the  $\text{C}_{2-10}$  alkenyl group, the  $\text{C}_{2-10}$  alkynyl group, the  $\text{C}_{3-14}$  cycloalkyl group, the  $\text{C}_{6-14}$  aryl group, the 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and the 5-14 membered heteroaryl group optionally can be substituted with 1-4  $-L'-R^{10}$  groups, and  $L'$ ,  $R^7$ , and  $R^{10}$  are as defined herein. In certain embodiments,  $R^1$  can be selected from i-xiii, each of which optionally can be substituted with 1-4 groups independently selected from halogen,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^7$ ,  $-(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})-(\text{C}_{3-14} \text{ cycloalkyl})$ ,  $-(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})-(\text{C}_{6-14} \text{ aryl})$ ,  $-(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})-(3-14 \text{ membered cycloheteroalkyl})$ ,  $-(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})-(5-14 \text{ heteroaryl})$ ,  $-(\text{C}_{1-10} \text{ alkoxy})-(\text{C}_{3-14} \text{ cycloalkyl})$ ,  $-(\text{C}_{1-10} \text{ alkoxy})-(\text{C}_{6-14} \text{ aryl})$ ,  $-(\text{C}_{1-10} \text{ alkoxy})-(3-14 \text{ membered cycloheteroalkyl})$ ,  $-(\text{C}_{1-10} \text{ alkoxy})-(5-14 \text{ heteroaryl})$ , a  $\text{C}_{1-10}$  alkyl group, a  $\text{C}_{2-10}$  alkenyl group, a  $\text{C}_{2-10}$  alkynyl group, a  $\text{C}_{3-14}$  cycloalkyl group, a  $\text{C}_{6-14}$  aryl group, a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and a 5-14 membered heteroaryl group, where each of the  $\text{C}_{1-10}$  alkyl groups, the  $\text{C}_{2-10}$  alkenyl group, the  $\text{C}_{2-10}$  alkynyl group, the  $\text{C}_{1-10}$  alkoxy groups, the  $\text{C}_{3-14}$  cycloalkyl groups, the  $\text{C}_{6-14}$  aryl groups, the 3-14 membered cycloheteroalkyl groups, and the 5-14 membered heteroaryl groups optionally can be substituted with 1-4  $-L'-R^{10}$  groups, and  $L'$ ,  $R^7$ , and  $R^{10}$  are as defined herein. In particular embodiments,  $R^1$  can be a pyrazolyl group optionally substituted with 1-4 groups independently selected from F, Cl, Br,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CF}_3$ , methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, t-butyl, 2-methyl-propyl, 2,2-dimethyl-propyl, propynyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, 3-cyanopropyl, cyclopropylmethyl, tetrahydropyranylmethyl, phenyl, and trifluorophenyl. In particular embodiments,  $R^1$  can be a thienyl group, a pyridyl group, an imidazolyl group, an oxazolyl group, an isoxazolyl group, a triazolyl group, or a tetrazolyl group, each of which optionally can be substituted with 1-4 groups independently selected from F, Cl, Br,  $-\text{CF}_3$ , methyl, ethyl, i-propyl, t-butyl, (trimethylsilyl)methyl, benzyl, 2-benzoxylethyl, phenyl, and 4-aminophenyl.

21



[0042] In an embodiment,  $R^1$  can be . In another embodiment,  $R^1$  can be disubstituted with methyl.

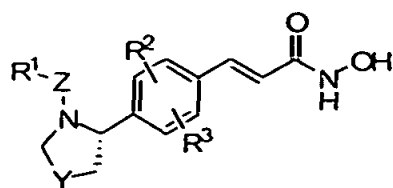
[0043] In some embodiments,  $R^1$  can be a bicyclic heteroaryl group optionally substituted with 1-4  $-L'-R^5$  groups, where  $L'$  and  $R^5$  are as defined herein. For example, the bicyclic heteroaryl group can be selected from an indolyl group, a pyrazolopyridyl group, a pyrrolopyridinyl group, an imidazopyridyl group, a benzoisoxazolyl group, an indazolyl group and an imidazothiazolyl group. In certain embodiments,  $R^1$  can be an indolyl group, a pyrazolo[1,5-a]pyridyl group, a pyrrolo[2,3-b]pyridyl group, or an imidazo[1,2-a]pyridyl group, each of which optionally can be substituted with 1-4 groups independently selected from F, Cl, Br,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ , methyl, ethyl, i-propyl, t-butyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, phenyl, pyridyl, and pyrazinyl.

[0044] In various embodiments,  $R^2$  and  $R^3$  can independently be H or halogen. In some embodiments,  $R^2$  can be selected from H, F, Cl, and Br. In some embodiments,  $R^3$  can be selected from H, F, Cl, and Br.

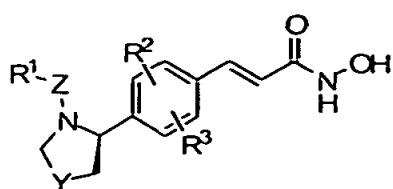
[0045] In various embodiments, Y can be  $-L-$  or  $-L-\text{NR}^4-L-$ , and L and  $R^4$  are as defined in herein. In some embodiments, Y can be  $-L-\text{NR}^4-L-$ , where  $R^4$  can be selected from H,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ , and a  $\text{C}_{1-10}$  alkyl group, and L and  $R^6$  are as defined herein. In particular embodiments, Y can be selected from  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ , and  $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{O}-t\text{-Bu})\text{CH}_2-$ . In a preferred embodiment, Y can be  $-\text{CH}_2-$ .

[0046] In various embodiments, Z can be a divalent  $\text{C}_{1-10}$  alkyl group optionally substituted with 1-4 groups independently selected from oxo,  $=\text{N}-\text{R}^6$ , and  $-\text{OH}$ , where  $R^6$  is as defined herein. For example, Z can be selected from  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ , and  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{NOH})-$ . In a further embodiment, Z can be  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

[0047] In some embodiments, compounds of the present teachings can have Formula II' or Formula II'':



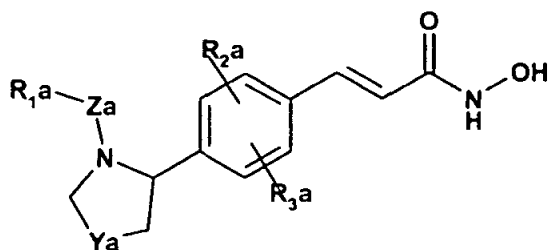
II', or



II'';

including pharmaceutically acceptable salts, hydrates, esters, and prodrugs thereof, wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $L$ ,  $Y$ , and  $Z$  are as defined herein.

[0048] In another embodiment, the present invention includes compounds of Formula Ia:



Ia

[0049] or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof,

[0050] wherein:

[0051]  $Y_a$  is a)  $-CH_2-$ ;

[0052]  $Z_a$  is a)  $-CH_2-$ , b)  $-CH_2CH_2-$ , or c)  $-CH_2CH_2CH_2-$ ;

[0053]  $R^{1a}$  is a  $C_{6-14}$  aryl group, a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, or a 5-14 membered heteroaryl group, wherein  $R^{1a}$  is optionally substituted with 1-4  $-La-R^{3a}$  groups;

[0054]  $La$  is a) a divalent  $C_{1-10}$  alkyl group, b) a divalent  $C_{2-10}$  alkenyl group, c) a divalent  $C_{2-10}$  alkynyl group, or d) a covalent bond, wherein each of a)-c) optionally is substituted with 1-4

$\text{La}'\text{-R}^{5a}$ ;

[0055]  $\text{R}^{2a}$  and  $\text{R}^{3a}$  independently are a) H or b) halogen c)  $-\text{NO}_2$ , d)  $-\text{CN}$ , e) a  $\text{C}_{1-10}$  alkyl group, f) a  $\text{C}_{2-10}$  alkenyl group, g) a  $\text{C}_{2-10}$  alkynyl group, h) a  $\text{C}_{3-14}$  cycloalkyl group, i) a  $\text{C}_{6-14}$  aryl group, j) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, k) a 5-14 membered heteroaryl group, l) a  $\text{C}_{1-10}$  alkoxy group, m)  $-\text{NC}_{1-10}$  alkyl, n)  $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$  alkyl, and o)  $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-10}$  alkyl, wherein each of e) – o) optionally is substituted with 1-4  $-\text{La-R}^{7a}$  groups;

[0056]  $\text{R}^{5a}$ , at each occurrence, is a) halogen, b)  $-\text{CN}$ , c)  $-\text{NO}_2$ , d) oxo, e)  $=\text{N-La-R}^{6a}$ , f)  $-\text{O-L}'\text{-R}^{6a}$ , g)  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{7a}$ , h) a  $\text{C}_{1-10}$  alkyl group, i) a  $\text{C}_{2-10}$  alkenyl group, j) a  $\text{C}_{2-10}$  alkynyl group, k) a  $\text{C}_{3-14}$  cycloalkyl group, l) a  $\text{C}_{6-14}$  aryl group, m) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, or n) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of h) - n) optionally is substituted with 1-4  $-\text{La-R}^{10a}$  groups;

[0057]  $\text{R}^{6a}$ , at each occurrence, is a) H, b)  $-\text{OR}^{8a}$ , c)  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{8a}$ , or d) a  $\text{C}_{1-10}$  alkyl group optionally substituted with 1-4  $-\text{La-R}^{10a}$  groups;

[0058]  $\text{R}^{7a}$  is a) H, b)  $-\text{OR}^{8a}$ , c)  $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{9a}$ , d) a  $\text{C}_{1-10}$  alkyl group, e) a  $\text{C}_{2-10}$  alkenyl group, f) a  $\text{C}_{2-10}$  alkynyl group, g) a  $\text{C}_{3-14}$  cycloalkyl group, h) a  $\text{C}_{6-14}$  aryl group, i) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, or j) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of d) – j) optionally is substituted with 1-4  $-\text{La-R}^{10a}$  groups;

[0059]  $\text{R}^{8a}$  and  $\text{R}^{9a}$ , at each occurrence, independently are a) H, b) a  $\text{C}_{1-10}$  alkyl group, c) a  $\text{C}_{2-10}$  alkenyl group, d) a  $\text{C}_{2-10}$  alkynyl group, e) a  $\text{C}_{3-14}$  cycloalkyl group, f) a  $\text{C}_{6-14}$  aryl group, g) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, or h) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of b) – h) optionally is substituted with 1-4  $-\text{La-R}^{10a}$  groups;

[0060]  $\text{R}^{10a}$ , at each occurrence, is a) halogen, b)  $-\text{CN}$ , c)  $-\text{NO}_2$ , d) oxo, e)  $-\text{OH}$ , f)  $-\text{NH}_2$ , g)  $-\text{NH}(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})$ , h)  $-\text{N}(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , i)  $-\text{CHO}$ , j)  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-10} \text{ alkyl}$ , k)  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ , l)  $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_{1-10} \text{ alkyl}$ , m)  $-\text{C}(\text{O})\text{SH}$ , n)  $-\text{C}(\text{O})-\text{SC}_{1-10} \text{ alkyl}$ , o)  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ , p)  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})$ , q)  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , r)  $-\text{C}(\text{S})\text{H}$ , s)  $-\text{C}(\text{S})-\text{C}_{1-10} \text{ alkyl}$ , t)  $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ , u)  $-\text{C}(\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})$ , v)  $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , w)  $-\text{C}(\text{NH})\text{H}$ , x)  $-\text{C}(\text{NH})\text{C}_{1-10} \text{ alkyl}$ , y)  $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ , z)  $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})$ , aa)  $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , ab)  $-\text{C}(\text{NC}_{1-10} \text{ alkyl})\text{H}$ , ac)  $-\text{C}(\text{NC}_{1-10} \text{ alkyl})-\text{C}_{1-10} \text{ alkyl}$ ,

ad)  $-C(NC_{1-10} \text{ alkyl})NH(C_{1-10} \text{ alkyl})$ , ae)  $-C(NC_{1-10} \text{ alkyl})N(C_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , af)  $-S(O)_mH$ , ag)  $-S(O)_m-C_{1-10} \text{ alkyl}$ , ah)  $-S(O)_2OH$ , ai)  $-S(O)_m-OC_{1-10} \text{ alkyl}$ , aj)  $-S(O)_mNH_2$ , ak)  $-S(O)_mNH(C_{1-10} \text{ alkyl})$ , al)  $-S(O)_mN(C_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , am)  $-Si(C_{1-10} \text{ alkyl})_3$ , an) a  $C_{1-10}$  alkyl group, ao) a  $C_{2-10}$  alkenyl group, ap) a  $C_{2-10}$  alkynyl group, aq) a  $C_{1-10}$  alkoxy group, ar) a  $C_{1-10}$  haloalkyl group, as) a  $C_{3-14}$  cycloalkyl group, at) a  $C_{6-14}$  aryl group, au) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, or av) a 5-14 membered heteroaryl group;

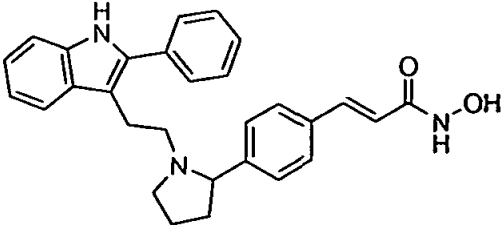
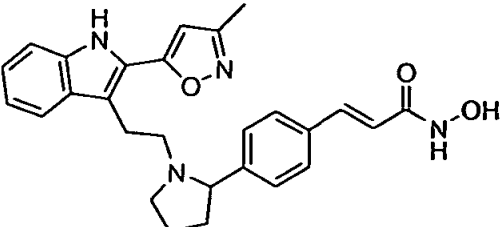
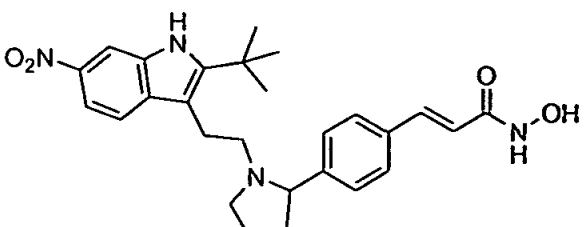
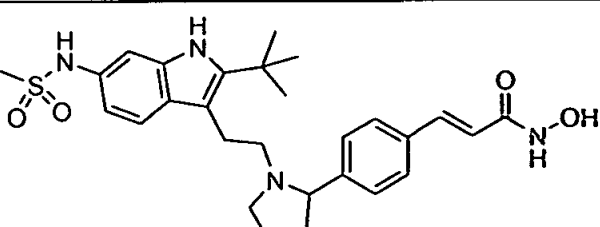
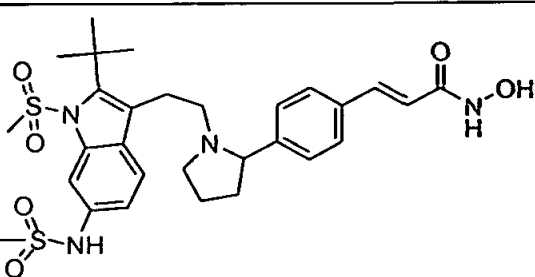
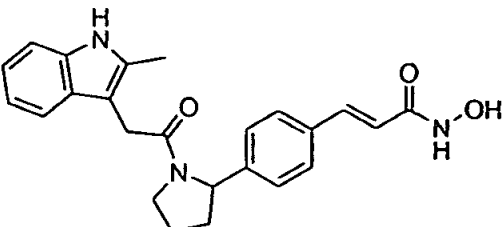
[0061] La, at each occurrence, is a) a divalent  $C_{1-10}$  alkyl group, b) a divalent  $C_{2-10}$  alkenyl group, c) a divalent  $C_{2-10}$  alkynyl group, d) a divalent  $C_{1-10}$  haloalkyl group, d) a divalent  $C_{1-10}$  alkoxy group, or f) a covalent bond; and

[0062] m, at each occurrence, is 0, 1, or 2.

[0063] Compounds of the present teachings can be selected from the compounds in Table 1.

**Table 1**

| Cpd # | Structure | Name                                                                                                   |
|-------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide           |
| 2     |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{1-[3-(1H-indol-3-yl)-propyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide                   |
| 3     |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{1-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide                    |
| 4     |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-methyl-indol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide              |
| 5     |           | (E)-N-Hydroxy-3-{4-[1-(2-indol-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide                         |
| 6     |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{1-[2-(5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide |

| Cpd # | Structure                                                                           | Name                                                                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7     |    | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-phenyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide                                              |
| 8     |   | (E)-N-Hydroxy-3-[4-(1-{2-[2-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-1H-indol-3-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide                            |
| 9     |  | (E)-3-(4-{1-[2-(2-tert-Butyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide                                  |
| 10    |  | (E)-3-(4-{1-[2-(2-tert-Butyl-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide                   |
| 11    |  | (E)-3-(4-{1-[2-(2-tert-Butyl-1-methanesulfonyl-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide |
| 12    |  | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide                                             |



| Cpd # | Structure | Name                                                                                                    |
|-------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13    |           | (E)-3-[4-(1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide                                        |
| 14    |           | (E)-N-Hydroxy-3-{4-[1-(2-phenyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide              |
| 15    |           | (E)-N-Hydroxy-3-[4-(1-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-ylmethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl]-acrylamide            |
| 16    |           | (E)-3-{4-[1-(3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide |
| 17    |           | (E)-N-Hydroxy-3-{4-[(S)-1-(3-pyrazol-1-yl-propyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide                   |
| 18    |           | (E)-N-Hydroxy-3-[4-((S)-1-phenylacetyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide                              |
| 19    |           | (E)-N-Hydroxy-3-[4-(1-phenethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide                                     |

| Cpd # | Structure | Name                                                                                      |
|-------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{1-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide    |
| 21    |           | (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide |
| 22    |           | (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide |
| 23    |           | (E)-3-(4-{1-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide |
| 24    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{1-[2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide      |
| 25    |           | (E)-3-(4-{1-[2-(2-Chloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide     |

| Cpd # | Structure | Name                                                                                             |
|-------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 26    |           | (E)-3-(4-{1-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide        |
| 27    |           | (E)-3-(4-{1-[2-(2-Fluoro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide            |
| 28    |           | (E)-N-Hydroxy-3-{4-[1-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide             |
| 29    |           | (E)-N-Hydroxy-3-{4-[1-(2-hydroxy-2-p-tolyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide            |
| 30    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{1-[2-hydroxy-2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide |
| 31    |           | (E)-3-(4-{1-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide  |

| Cpd # | Structure | Name                                                                                                |
|-------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 32    |           | (E)-3-(4-{1-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide |
| 33    |           | (E)-N-Hydroxy-3-{4-[1-(3-phenyl-propyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide                         |
| 34    |           | (E)-N-Hydroxy-3-{4-[1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide                    |
| 35    |           | (E)-N-Hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide               |
| 36    |           | (E)-N-Hydroxy-3-{4-[1-(3-methyl-butyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide                          |
| 37    |           | (E)-3-{4-[1-(3,3-Dichloro-allyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide                      |
| 38    |           | (E)-3-[4-((S)-1-Cyclopropylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide                     |



| Cpd # | Structure | Name                                                                                                           |
|-------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 39    |           | (E)-3-[4-((S)-1-Cyclobutylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide                                 |
| 40    |           | (E)-3-[4-(1-Cyclopentylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide                                    |
| 41    |           | (E)-3-[4-((S)-1-(2-Cyclohexylethyl)-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide                              |
| 42    |           | (E)-N-Hydroxy-3-[4-((S)-1-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide                |
| 43    |           | (E)-N-Hydroxy-3-[4-((S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide            |
| 44    |           | (E)-N-Hydroxy-3-[4-((S)-1-[2-(2-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide |
| 45    |           | (E)-N-Hydroxy-3-[4-((R)-1-[2-(2-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide |

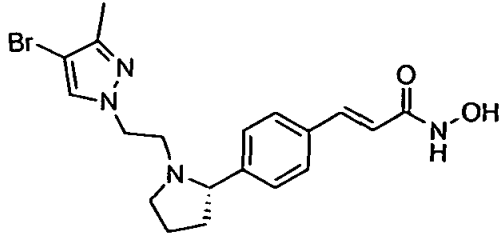
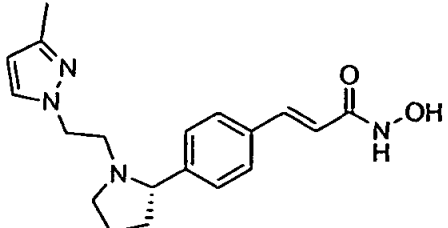
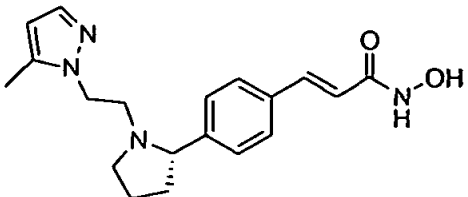
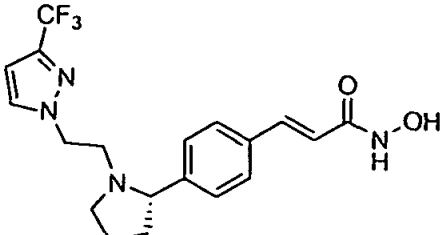
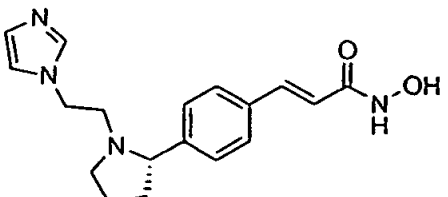
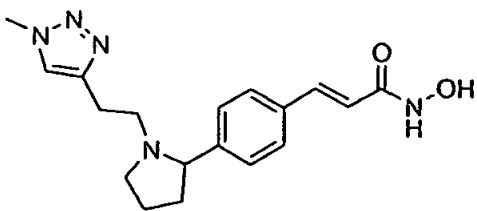
| Cpd # | Structure | Name                                                                                                                               |
|-------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 46    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(2-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide           |
| 47    |           | (E)-3-(4-{{(S)-1-[2-(2-Ethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide                     |
| 48    |           | (E)-N-Hydroxy-3-[4-((S)-1-[2-[2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide |
| 49    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(2-pyrazin-2-yl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide              |
| 50    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(2-pyridin-3-yl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide              |
| 51    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide                           |

| Cpd # | Structure | Name                                                                                                                          |
|-------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 52    |           | (E)-3-(4-{{(S)-1-[2-(2- <i>tert</i> -Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxyacrylamide |
| 53    |           | (E)-N-Hydroxy-3-{4-[1-(2-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl}-acrylamide                               |
| 54    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide                |
| 55    |           | (E)-3-(4-{{(S)-1-[2-(3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxyacrylamide               |
| 56    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(3-methyl-5-phenyl-isoxazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide                    |
| 57    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide                      |

| Cpd # | Structure | Name                                                                                                                        |
|-------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 58    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide                                  |
| 59    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide                         |
| 60    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide                  |
| 61    |           | (E)-3-(4-{{(S)-1-[2-(1-tert-Butyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide        |
| 62    |           | (E)-3-(4-{{(S)-1-[2-(1-Cyclopropylmethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide |
| 63    |           | (E)-N-Hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-pyrazol-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide                                        |



| Cpd # | Structure | Name                                                                                                                              |
|-------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 64    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}}-phenyl)-acrylamide                                 |
| 65    |           | (E)-3-(4-{{(S)-1-[2-(4-Bromo-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide                                  |
| 66    |           | (E)-3-(4-{{(S)-1-[2-(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide                             |
| 67    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{1-[2-(3,4,5-trimethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide                                |
| 68    |           | (E)-3-[4-((S)-1-{2-[3-(2,2-Dimethyl-propyl)-5-hydroxy-4-methyl-pyrazol-1-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide |
| 69    |           | (E)-3-(4-{{(S)-1-[2-(4-Bromo-3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide                     |

| Cpd # | Structure                                                                           | Name                                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 70    |    | (E)-3-(4-{{(S)-1-[2-(4-Bromo-3-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide   |
| 71    |   | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide           |
| 72    |  | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(5-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide           |
| 73    |  | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide  |
| 74    |  | (E)-N-Hydroxy-3-{4-[1-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide                          |
| 75    |  | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(1-methyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide |

| Cpd # | Structure | Name                                                                                                                                |
|-------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 76    |           | (E)-3-[4-(( <i>S</i> )-1-{2-[1-(2-Benzyloxy-ethyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]N-hydroxy-acrylamide      |
| 77    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{( <i>S</i> )-1-[2-(1-trimethylsilanylmethyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide |
| 78    |           | (E)-3-(4-{( <i>S</i> )-1-[2-(1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide                  |
| 79    |           | (E)-3-[4-(( <i>S</i> )-1-{2-[1-(4-Amino-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide        |
| 80    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{( <i>S</i> )-1-[2-(2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide                                 |

| Cpd # | Structure | Name                                                                                                                              |
|-------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 81    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide                              |
| 82    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide                              |
| 83    |           | (E)-N-Hydroxy-3-[4-(1-{2-[3-phenyl-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide       |
| 84    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-[(Z)-hydroxyimino]-2-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide |
| 85    |           | (E)-N-Hydroxy-3-[4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-piperidin-2-yl]-phenyl]-acrylamide                                |
| 86    |           | (E)-N-Hydroxy-3-[4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-azepan-2-yl]-phenyl]-acrylamide                                   |

30

| Cpd # | Structure | Name                                                                                                                                  |
|-------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 87    |           | 3-[4-((E)-2-Hydroxycarbamoylvinyl)-phenyl]-4-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid <i>tert</i> -butyl ester |
| 88    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{4-methyl-1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2-yl}-phenyl)-acrylamide                                  |
| 89    |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2-yl}-phenyl)-acrylamide                                           |
| 90    |           | (E)-N-Hydroxy-3-{4-[4-methyl-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-piperazin-2-yl}-phenyl}-acrylamide                              |
| 91    |           | (E)-3-{3-Fluoro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide                         |

| Cpd # | Structure | Name                                                                                                             |
|-------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 92    |           | (E)-3-{3-Chloro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide     |
| 93    |           | (E)-3-{2-Fluoro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide     |
| 94    |           | (E)-3-{3,5-Difluoro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide |
| 95    |           | (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide           |
| 96    |           | (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-Ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide   |
| 97    |           | (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-Butyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide   |
| 98    |           | (E)-3-{4-[(S)-1-(2-Benzenesulfonyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide                          |

31

| Cpd # | Structure | Name                                                                                                              |
|-------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 99    |           | (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-Diethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide             |
| 100   |           | (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-tert-Butyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide   |
| 101   |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide            |
| 102   |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide            |
| 103   |           | (E)-N-Hydroxy-3-[4-(1-{2-[2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide |
| 104   |           | (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-tert-Butyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide           |

| Cpd # | Structure | Name                                                                                                                                   |
|-------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 105   |           | (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-Cyclobutyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide                                |
| 106   |           | (E)-N-Hydroxy-3-[4-((S)-1-{2-[2-(4-nitro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide                          |
| 107   |           | (E)-N-Hydroxy-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4-nitro-phenyl)-1H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide                          |
| 108   |           | (E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-tert-Butyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide                          |
| 109   |           | (E)-3-[4-((S)-1-{2-[3,5-Dimethyl-1-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide |
| 110   |           | (E)-N-Hydroxy-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide                              |

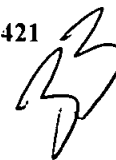


32

| Cpd # | Structure | Name                                                                                                                                |
|-------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 111   |           | N-Hydroxy-3-(4-{{(R)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}}-phenyl)-propionamide                           |
| 112   |           | N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}}-phenyl)-propionamide                           |
| 113   |           | N-Hydroxy-3-[4-{{(S)-1-{2-[2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl}}-phenyl]-propionamide  |
| 114   |           | N-Hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-propionamide                                   |
| 115   |           | N-Hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}}-phenyl)-propionamide                              |
| 116   |           | (E)-3-(4-{{(S)-1-[2-(1,5-Dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide |

| Cpd # | Structure | Name                                                                                                                             |
|-------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 117   |           | (E)-3-(4-((R)-1-[2-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide                           |
| 118   |           | 3-(4-((R)-1-[2-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-propionamide                             |
| 119   |           | 3-(4-((S)-1-[2-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-propionamide                             |
| 120   |           | N-Hydroxy-3-[4-((R)-1-[2-[2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-propionamide |
| 121   |           | N-Hydroxy-3-[4-((R)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-propionamide                                |

[0064] Also provided in accordance with the present teachings are prodrugs of the compounds disclosed herein. As used herein, “prodrug” refers to a compound (“parent compound”) having a moiety that produces, generates, or releases a compound of the present teachings (“active compound”) when administered to a mammalian subject. Prodrugs can be prepared by modifying functional groups present in the active compounds in such a way that the modifications can be removed, either by routine manipulation or *in vivo*, from the parent compounds. Examples of prodrugs include compounds that contain one or more molecular moieties that are appended to a hydroxyl, amino, sulfhydryl, or carboxyl group of the active compounds, and that, when administered to a mammalian subject, is/are cleaved *in vivo* to form the free hydroxyl, amino, sulfhydryl, or carboxyl group, respectively, and to release the active



compound. Examples of prodrugs can include acetate, formate, and benzoate derivatives of hydroxy and amino functional groups in the compounds of the present teachings. Preparation and use of prodrugs is discussed in T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, the entire disclosures of which are incorporated by reference herein for all purposes.

[0065] Ester forms of the compounds according to the present teachings include pharmaceutically acceptable esters known in the art that can be metabolized into the free acid form, such as a free carboxylic acid form, in a mammal body. Examples of such esters include alkyl esters (e.g., alkyls of 1 to 10 carbon atoms), cycloalkyl esters (e.g., cycloalkyls of 3-10 carbon atoms), aryl esters (e.g., aryls of 6-14 carbon atoms, including of 6-10 carbon atoms), and heterocyclic analogues thereof (e.g., heterocyclics of 3-14 ring atoms, 1-3 of which can be selected from O, N, and S) and the alcoholic residue can carry further substituents. In some embodiments, esters of the compounds disclosed herein can be C<sub>1-10</sub> alkyl esters, such as methyl esters, ethyl esters, propyl esters, isopropyl esters, butyl esters, isobutyl esters, t-butyl esters, pentyl esters, isopentyl esters, neopentyl esters, hexyl esters, cyclopropylmethyl esters, and benzyl esters, C<sub>3-10</sub> cycloalkyl esters, such as cyclopropyl esters, cyclobutyl esters, cyclopentyl esters, and cyclohexyl esters, or aryl esters, such as phenyl esters and tolyl ester.

[0066] Pharmaceutically acceptable salts of compounds of the present teachings, which can have an acidic moiety, can be formed using organic or inorganic bases. Both mono and polyanionic salts are contemplated, depending on the number of acidic hydrogens available for deprotonation. Suitable salts formed with bases include metal salts, such as alkali metal or alkaline earth metal salts, for example sodium, potassium, or magnesium salts; ammonia salts and organic amine salts, such as those formed with morpholine, thiomorpholine, piperidine, pyrrolidine, a mono-, di-, or tri-lower alkylamine (e.g., ethyl-tert-butylamine, diethylamine, diisopropylamine, triethylamine, tributylamine, or dimethylpropylamine), or a mono-, di-, or trihydroxy lower alkylamine (e.g., mono-, di- or triethanolamine). Non-limiting examples of inorganic bases include NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, LiOH, NaOH, KOH, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, and Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Internal salts also can be formed. Similarly, when a compound disclosed herein contains a basic moiety, salts can be formed using organic and

inorganic acids. For example, salts can be formed from any of the following acids: acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, dichloroacetic, ethenesulfonic, formic, fumaric, gluconic, glutamic, hippuric, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, malonic, mandelic, methanesulfonic, mucic, naphthalenesulfonic, nitric, oxalic, pantoic, pantothenic, phosphoric, phthalic, propionic, succinic, sulfuric, tartaric, toluenesulfonic, as well as other known pharmaceutically acceptable acids.

[0067] In another aspect, the present teachings provide pharmaceutical compositions including at least one compound described herein and one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or diluents. Examples of such carriers are well known to those skilled in the art and can be prepared in accordance with acceptable pharmaceutical procedures, such as, for example, those described in *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th edition, Alfonso R. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000), the entire disclosure of which is incorporated by reference herein for all purposes. As used herein, “pharmaceutically acceptable” refers to a substance that is acceptable for use in pharmaceutical applications from a toxicological perspective and does not adversely interact with the active ingredient. Accordingly, pharmaceutically acceptable carriers are those that are compatible with the other ingredients in the formulation and are biologically acceptable. Supplementary active ingredients can also be incorporated into the pharmaceutical compositions.

[0068] Compounds of the present teachings can be useful for inhibiting a deacetylase in a cell. Accordingly, another aspect of the present teachings includes a method of contacting a cell with one or more compounds of the present teachings (or a salt, hydrate, or ester thereof) or a composition that includes one or more compounds of the present teachings. In certain embodiments, the composition can further include one or more pharmaceutically acceptable carrier or excipients.

[0069] Compounds of the present teachings can be useful for the treatment, inhibition, prevention, or diagnosis of a pathological condition or disorder in a mammal, for example, a human. Accordingly, another aspect of the present teachings includes a method of providing to a mammal a compound of the present teachings (or its pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester) or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds of the present



teachings in combination or association with a pharmaceutically acceptable carrier. Compounds of the present teachings can be administered alone or in combination with other therapeutically effective compounds or therapies for the treatment, inhibition, prevention, or diagnosis of the pathological condition or disorder. As used herein, "therapeutically effective" refers to a substance or an amount that elicits a desirable biological activity or effect.

[0070] In various embodiments, the present teachings can further include use of the compounds disclosed herein as active therapeutic substances for the treatment or inhibition of a pathological condition or disorder, for example, a condition mediated wholly or in part by one or more deacetylases, such as an undesired proliferative condition; a neurodegenerative disease, including Alzheimer's disease, Huntington's disease, Rubenstein-Taybis syndrome, Parkinson's disease, muscular dystrophy, spinal muscular atrophy, Rett's syndrome, and the like; a cardiovascular disease, including heart failure, cardiac hypertrophy, thrombosis, and the like; an autoimmune disease, including Lupus, atherosclerosis, scleroderma, and the like; an inflammatory disorder, including arthritis and arthritic conditions (e.g., osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and the like), and other chronic inflammatory disorders (e.g., chronic asthma, arterial or post-transplantational atherosclerosis, endometriosis, and the like); an undesired immunological process; stroke; and an fungal infection. In some embodiments, the undesired proliferative condition includes a cancer (e.g., brain cancer, kidney cancer, liver cancer, adrenal gland cancer, bladder cancer, breast tumor, stomach cancer including gastric tumors, esophagus cancer, ovarian cancer, colon cancer, rectum cancer, prostate cancer, pancreas cancer, lung cancer including small cell lung cancer, vagina cancer, thyroid cancer, sarcoma, glioblastomas, multiple myeloma, gastrointestinal cancer, lung cancer, colon cancer, breast cancer, ovarian cancer, bladder cancer), a tumor, a fibrosis, and the like; a neoplasia, including mammary carcinoma, leukemia, and the like; and an epidermal hyperproliferation, including psoriasis, prostate hyperplasia, and the like. In certain embodiments, the present teachings can provide methods of treating these pathological conditions and disorders using the compounds described herein. As used herein, "treating" refers to partially or completely alleviating and/or ameliorating the condition or symptoms thereof. In particular embodiments, the methods can include identifying a mammal having a pathological condition or disorder mediated by deacetylases, and providing to the mammal a therapeutically effective amount of a compound as described herein. In some embodiments, the method can include administering to a mammal a pharmaceutical composition

that can include a compound disclosed herein in combination or association with a pharmaceutically acceptable carrier.

[0071] In certain embodiments, compounds of formula (I) may be used in treating the following cancers. Cardiac: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), myxoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma and teratoma; Lung: bronchogenic carcinoma (squamous cell, undifferentiated small cell, undifferentiated large cell, adenocarcinoma), alveolar (bronchiolar) carcinoma, bronchial adenoma, sarcoma, lymphoma, chondromatous hamartoma, mesothelioma; Gastrointestinal: esophagus (squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, lymphoma), stomach (carcinoma, lymphoma, leiomyosarcoma), pancreas (ductal adenocarcinoma, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, carcinoid tumors, vipoma), small bowel (adenocarcinoma, lymphoma, carcinoid tumors, Kaposi's sarcoma, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), large bowel (adenocarcinoma, tubular adenoma, villous adenoma, hamartoma, leiomyoma); Genitourinary tract: kidney (adenocarcinoma, Wilms' tumor [nephroblastoma], lymphoma, leukemia), bladder and urethra (squamous cell carcinoma, transitional cell carcinoma, adenocarcinoma), prostate (adenocarcinoma, sarcoma), testis (seminoma, teratoma, embryonal carcinoma, teratocarcinoma, choriocarcinoma, sarcoma, interstitial cell carcinoma, fibroma, fibroadenoma, adenomatoid tumors, lipoma); Liver: hepatoma (hepatocellular carcinoma), cholangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, hepatocellular adenoma, hemangioma; Bone: osteogenic sarcoma (osteosarcoma), fibrosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, malignant lymphoma (reticulum cell sarcoma), multiple myeloma, malignant giant cell tumor chordoma, osteochondroma (osteochondrogenous exostoses), benign chondroma, chondroblastoma, chondromyxofibroma, osteoid osteoma and giant cell tumors; Nervous system: skull (osteoma, hemangioma, granuloma, xanthoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), brain (astrocytoma, medulloblastoma, glioma, ependymoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, congenital tumors), spinal cord neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Gynecological: uterus (endometrial carcinoma), cervix (cervical carcinoma, pre-tumor cervical dysplasia), ovaries (ovarian carcinoma [serous cystadenocarcinoma, mucinous cystadenocarcinoma, unclassified carcinoma], granulosa-theca cell tumors, Sertoli-Leydig cell tumors, dysgerminoma, malignant teratoma), vulva (squamous cell carcinoma,

intraepithelial carcinoma, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (clear cell carcinoma, squamous cell carcinoma, botryoid sarcoma (embryonal rhabdomyosarcoma), fallopian tubes (carcinoma) ; Hematologic: blood (myeloid leukemia [acute and chronic], acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, myeloproliferative diseases, multiple myeloma, myelodysplastic syndrome), Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma [malignant lymphoma]; Skin: malignant melanoma, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, Karposi's sarcoma, moles dysplastic nevi, lipoma, angioma, dermatofibroma, keloids, psoriasis; and Adrenal Glands: neuroblastoma.

[0072] Cardiac hypertrophy in response to an increased workload imposed on the heart is a fundamental adaptive mechanism. It is a specialized process reflecting a quantitative increase in cell size and mass (rather than cell number) as the result of any or a combination of neural, endocrine or mechanical stimuli. Hypertension, another factor involved in cardiac hypertrophy, is a frequent precursor of congestive heart failure. When heart failure occurs, the left ventricle usually is hypertrophied and dilated and indices of systolic function, such as ejection fraction, are reduced. Clearly, the cardiac hypertrophic response is a complex syndrome and the elucidation of the pathways leading to cardiac hypertrophy will be beneficial in the treatment of heart disease resulting from a various stimuli.

[0073] In an embodiment, there is provided a method of preventing pathologic cardiac hypertrophy and heart failure with the compopunds of the present invention. The method includes administering to the patient a histone deacetylase inhibitor. Administration may comprise intravenous, oral, transdermal, sustained release, suppository, or sublingual administration. The patient at risk may exhibit one or more of long standing uncontrolled hypertension, uncorrected valvular disease, chronic angina and/or recent myocardial infarction.

[0074] In one embodiment of the present invention, methods for the treatment of cardiac hypertrophy utilizing HDAC inhibitors are provided. For the purposes of the present application, treatment comprises reducing one or more of the symptoms of cardiac hypertrophy, such as reduced exercise capacity, reduced blood ejection volume, increased left ventricular end diastolic pressure, increased pulmonary capillary wedge pressure, reduced cardiac output, cardiac index, increased pulmonary artery pressures, increased left ventricular end systolic and diastolic

dimensions, and increased left ventricular wall stress, wall tension and wall thickness-same for right ventricle. In addition, use of HDAC inhibitors may prevent cardiac hypertrophy and its associated symptoms from arising.

[0075] Treatment regimens would vary depending on the clinical situation. However, long term maintenance would appear to be appropriate in most circumstances. It also may be desirable treat hypertrophy with HDAC inhibitors intermittently, such as within brief window during disease progression. At present, testing indicates that the optimal dosage for an HDAC inhibitor will be the maximal dose before significant toxicity occurs.

[0076] In another embodiment, it is envisioned to use an HDAC inhibition in combination with other therapeutic modalities. Thus, in addition to the therapies described above, one may also provide to the patient more "standard" pharmaceutical cardiac therapies. Examples of standard therapies include, without limitation, so-called "beta blockers," anti-hypertensives, cardiotonics, anti-thrombotics, vasodilators, hormone antagonists, ionotropes, diuretics, endothelin antagonists, calcium channel blockers, phosphodiesterase inhibitors, ACE inhibitors, angiotensin type 2 antagonists and cytokine blockers/inhibitors.

[0077] A HDAC inhibitor of the present invention may be usefully combined with another pharmacologically active compound, or with two or more other pharmacologically active compounds, particularly in the treatment of cancer. For example, a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined above, may be administered simultaneously, sequentially or separately in combination with one or more agents selected from chemotherapy agents, e.g. mitotic inhibitors such as a taxane, a vinca alkaloid, paclitaxel, docetaxel, vincristine, vinblastine, vinorelbine or vinflunine, and other anticancer agents, e.g. cisplatin, 5-fluorouracil or 5-fluoro-2-4(1 H,3H)-pyrimidinedione (5FU), flutamide or gemcitabine.

[0078] Such combinations may offer significant advantages, including synergistic activity, in therapy.

[0079] A compound of the formula (I) may also be used to advantage in combination with other antiproliferative compounds. Such antiproliferative compounds include, but are not limited





to aromatase inhibitors; antiestrogens; topoisomerase I inhibitors; topoisomerase II inhibitors; microtubule active compounds; alkylating compounds; compounds which induce cell differentiation processes; cyclooxygenase inhibitors; MMP inhibitors; mTOR inhibitors; antineoplastic antimetabolites; platin compounds; compounds targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity and further anti-angiogenic compounds; compounds which target, decrease or inhibit the activity of a protein or lipid phosphatase; gonadorelin agonists; anti-androgens; methionine aminopeptidase inhibitors; bisphosphonates; biological response modifiers; antiproliferative antibodies; heparanase inhibitors; inhibitors of Ras oncogenic isoforms; telomerase inhibitors; proteasome inhibitors; compounds used in the treatment of hematologic malignancies; compounds which target, decrease or inhibit the activity of Flt-3; Hsp90 inhibitors such as 17-AAG (17-allylamino-geldanamycin, NSC330507), 17-DMAG (17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxy-geldanamycin, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 from Conforma Therapeutics; temozolomide (TEMODAL); kinesin spindle protein inhibitors, such as SB715992 or SB743921 from GlaxoSmithKline, or pentamidine/chlorpromazine from CombinatoRx; PI3K inhibitors; RAF inhibitors; EDG binders, antileukemia compounds, ribonucleotide reductase inhibitors, S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors, antiproliferative anti-bodies or other chemotherapeutic compounds. Further, alternatively or in addition they may be used in combination with other tumor treatment approaches, including surgery, ionizing radiation, photodynamic therapy, implants, e.g. with corticosteroids, hormones, or they may be used as radiosensitizers. Also, in anti-inflammatory and/or antiproliferative treatment, combination with anti-inflammatory drugs is included. Combination is also possible with antihistamine drug substances, bronchodilatory drugs, NSAID or antagonists of chemokine receptors.

[0080] The term "aromatase inhibitor" as used herein relates to a compound which inhibits the estrogen production, i.e. the conversion of the substrates androstenedione and testosterone to estrone and estradiol, respectively. The term includes, but is not limited to steroids, especially atamestane, exemestane and formestane and, in particular, non-steroids, especially aminoglutethimide, roglethimide, pyridoglutethimide, trilostane, testolactone, ketokonazole, vorozole, fadrozole, anastrozole and letrozole. Exemestane can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark AROMASIN. Formestane can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark LENTARON. Fadrozole can be

administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark AFEMA. Anastrozole can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ARIMIDEX. Letrozole can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FEMARA or FEMAR. Amino glutethimide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark, ORIMETEN. A combination of the invention comprising a chemo-therapeutic agent which is an aromatase inhibitor is particularly useful for the treatment of hormone receptor positive tumors, e.g., breast tumors.

[0081] The term “anti-estrogen” as used herein relates to a compound which antagonizes the effect of estrogens at the estrogen receptor level. The term includes, but is not limited to tamoxifen, fulvestrant, raloxifene and raloxifene hydrochloride. Tamoxifen can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark NOLVADEX. Raloxifene hydrochloride can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark EVISTA. Fulvestrant can be formulated as disclosed in US 4,659,516 or it can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FASLODEX. A combination of the invention comprising a chemotherapeutic agent which is an anti-estrogen is particularly useful for the treatment of estrogen receptor positive tumors, e.g. breast tumors.

[0082] The term “anti-androgen” as used herein relates to any substance which is capable of inhibiting the biological effects of androgenic hormones and includes, but is not limited to, bicalutamide (CASODEX), which can be formulated, e.g. as disclosed in US 4,636,505.

[0083] The term “gonadorelin agonist” as used herein includes, but is not limited to abarelix, goserelin and goserelin acetate. Goserelin is disclosed in US 4,100,274 and can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ZOLADEX. Abarelix can be formulated, e.g. as disclosed in US 5,843,901.

[0084] The term “topoisomerase I inhibitor” as used herein includes, but is not limited to topotecan, gimatecan, irinotecan, camptothecin and its analogues, 9-nitrocamptothecin and the macromolecular camptothecin conjugate PNU-166148 (compound A1 in WO99/17804). Irinotecan can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark CAMPTOSAR. Topotecan can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark HYCAMTIN.

[0085] The term “topoisomerase II inhibitor” as used herein includes, but is not limited to the anthracyclines such as doxorubicin (including liposomal formulation, e.g. CAELYX), daunorubicin, epirubicin, idarubicin and nemorubicin, the anthraquinones mitoxantrone and losoxantrone, and the podophyllotoxines etoposide and teniposide. Etoposide can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ETOPOPHOS. Teniposide can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark VM 26-BRISTOL. Doxorubicin can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ADRIBLASTIN or ADRIAMYCIN. Epirubicin can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FARMORUBICIN. Idarubicin can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ZAVEDOS. Mitoxantrone can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark NOVANTRON.

[0086] The term “microtubule active compound” relates to microtubule stabilizing, microtubule destabilizing compounds and microtubulin polymerization inhibitors including, but not limited to taxanes, e.g. paclitaxel and docetaxel, vinca alkaloids, e.g., vinblastine, especially vinblastine sulfate, vincristine especially vincristine sulfate, and vinorelbine, discodermolides, cochicine and epothilones and derivatives thereof, e.g. epothilone B or D or derivatives thereof. Paclitaxel may be administered e.g. in the form as it is marketed, e.g. TAXOL. Docetaxel can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark TAXOTERE. Vinblastine sulfate can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark VINBLASTIN R.P. Vincristine sulfate can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FARMISTIN. Discodermolide can be obtained, e.g., as disclosed in US 5,010,099. Also included are Epothilone derivatives which are disclosed in WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 and WO 00/31247. Especially preferred are Epothilone A and/or B.

[0087] The term “alkylating compound” as used herein includes, but is not limited to, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan or nitrosourea (BCNU or Gliadel). Cyclophosphamide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark CYCLOSTIN. Ifosfamide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark HOLOXAN.

[0088] The term “antineoplastic antimetabolite” includes, but is not limited to, 5-Fluorouracil or 5-FU, capecitabine, gemcitabine, DNA demethylating compounds, such as 5-azacytidine and decitabine, methotrexate and edatrexate, and folic acid antagonists such as pemetrexed.

Capecitabine can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark XELODA. Gemcitabine can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark GEMZAR. The term “platin compound” as used herein includes, but is not limited to, carboplatin, cis-platin, cisplatin and oxaliplatin. Carboplatin can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark CARBOPLAT. Oxaliplatin can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ELOXATIN.

[0089] The term “compounds targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity”; or a “protein or lipid phosphatase activity”; or “further anti-angiogenic compounds” as used herein includes, but is not limited to, protein tyrosine kinase and/or serine and/or threonine kinase inhibitors or lipid kinase inhibitors, e.g., a) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the platelet-derived growth factor-receptors (PDGFR), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of PDGFR, especially compounds which inhibit the PDGF receptor, e.g. a N-phenyl-2-pyrimidine-amine derivative, e.g. imatinib, SU101, SU6668 and GFB-111; b) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the fibroblast growth factor-receptors (FGFR); c) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the insulin-like growth factor receptor I (IGF-IR), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of IGF-IR, especially compounds which inhibit the kinase activity of IGF-I receptor, such as those compounds disclosed in WO 02/092599, or antibodies that target the extracellular domain of IGF-I receptor or its growth factors; d) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Trk receptor tyrosine kinase family, or ephrin B4 inhibitors; e) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Axl receptor tyrosine kinase family; f) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Ret receptor tyrosine kinase; g) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Kit/SCFR receptor tyrosine kinase, i.e C-kit receptor tyrosine kinases - (part of the PDGFR family), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of the c-Kit receptor tyrosine kinase family, especially compounds which inhibit the c-Kit receptor, e.g. imatinib; h) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of members of the c-Abl family, their gene-fusion products (e.g. BCR-Abl kinase) and mutants, such as compounds which target decrease or

inhibit the activity of c-AbI family members and their gene fusion products, e.g. a N-phenyl-2-pyrimidine-amine derivative, e.g. imatinib or nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 from ParkeDavis; or dasatinib (BMS-354825); i) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of members of the protein kinase C (PKC) and Raf family of serine/threonine kinases, members of the MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, and Ras/MAPK family members, and/or members of the cyclin-dependent kinase family (CDK) and are especially those staurosporine derivatives disclosed in US 5,093,330, e.g. midostaurin; examples of further compounds include e.g. UCN-01, safinol, BAY 43-9006, Bryostatin 1, Perifosine; Ilmofofosine; RO 318220 and RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; isochinoline compounds such as those disclosed in WO 00/09495; FTIs; BEZ235 (a P13K inhibitor) or AT7519 (CDK inhibitor); j) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of protein-tyrosine kinase inhibitors, such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of protein-tyrosine kinase inhibitors include imatinib mesylate (GLEEVEC) or tyrphostin. A tyrphostin is preferably a low molecular weight (mw<1500) compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, especially a compound selected from the benzylidenemalonitrile class or the S-arylbenzenemalonitrile or bisubstrate quinoline class of compounds, more especially any compound selected from the group consisting of Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; Tyrphostin B44 (+) enantiomer; Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 and adaphostin (4-{{[(2,5-dihydroxyphenyl)methyl]amino}-benzoic acid adamantyl ester; NSC 680410, adaphostin); k) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the epidermal growth factor family of receptor tyrosine kinases (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 as homo- or heterodimers) and their mutants, such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of the epidermal growth factor receptor family are especially compounds, proteins or antibodies which inhibit members of the EGF receptor tyrosine kinase family, e.g. EGF receptor, ErbB2, ErbB3 and ErbB4 or bind to EGF or EGF related ligands, and are in particular those compounds, proteins or monoclonal antibodies generically and specifically disclosed in WO 97/02266, e.g. the compound of ex. 39, or in EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 and, especially, WO 96/30347 (e.g. compound known as CP 358774), WO 96/33980 (e.g. compound ZD 1839) and WO 95/03283 (e.g. compound ZM105180); e.g.

trastuzumab (Herceptin), cetuximab (Erbix), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 or E7.6.3, and 7H-pyrrolo-[2,3-d]pyrimidine derivatives which are disclosed in WO 03/013541; and l) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the c-Met receptor, such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of c-Met, especially compounds which inhibit the kinase activity of c-Met receptor, or antibodies that target the extracellular domain of c-Met or bind to HGF.

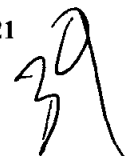
[0090] Further anti-angiogenic compounds include compounds having another mechanism for their activity, e.g. unrelated to protein or lipid kinase inhibition e.g. thalidomide (THALOMID) and TNP-470.

[0091] Compounds which target, decrease or inhibit the activity of a protein or lipid phosphatase are e.g., inhibitors of phosphatase 1, phosphatase 2A, or CDC25, e.g. okadaic acid or a derivative thereof.

[0092] Compounds which induce cell differentiation processes are e.g. retinoic acid, or tocopherol or tocotrienol.

[0093] The term cyclooxygenase inhibitor as used herein includes, but is not limited to, e.g. Cox-2 inhibitors, 5-alkyl substituted 2-arylaminophenylacetic acid and derivatives, such as celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib or a 5-alkyl-2-arylaminophenylacetic acid, e.g. 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenyl acetic acid, lumiracoxib.

[0094] The term "bisphosphonates" as used herein includes, but is not limited to, etridonic, clodronic, tiludronic, pamidronic, alendronic, ibandronic, risedronic and zoledronic acid. "Etridonic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark DIDRONEL. "Clodronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark BONEFOS. "Tiludronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark SKELID. "Pamidronic acid" can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark AREDIA. "Alendronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FOSAMAX. "Ibandronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the



trademark BONDRANAT. "Risedronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ACTONEL. "Zoledronic acid" can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ZOMETA.

[0095] The term "mTOR inhibitors" relates to compounds which inhibit the mammalian target of rapamycin (mTOR) and which possess antiproliferative activity such as sirolimus (Rapamune), everolimus (Certican<sup>®</sup>), CCI-779 and ABT578.

[0096] The term "heparanase inhibitor" as used herein refers to compounds which target, decrease or inhibit heparin sulfate degradation. The term includes, but is not limited to, PI-88.

[0097] The term "biological response modifier" as used herein refers to a lymphokine or interferons, e.g. interferon.

[0098] The term "inhibitor of Ras oncogenic isoforms", e.g. H-Ras, K-Ras, or N-Ras, as used herein refers to compounds which target, decrease or inhibit the oncogenic activity of Ras e.g. a "farnesyl transferase inhibitor" e.g. L-744832, DK8G557 or R115777 (Zarnestra).

[0099] The term "telomerase inhibitor" as used herein refers to compounds which target, decrease or inhibit the activity of telomerase. Compounds which target, decrease or inhibit the activity of telomerase are especially compounds which inhibit the telomerase receptor, e.g. telomestatin.

[00100] The term "methionine aminopeptidase inhibitor" as used herein refers to compounds which target, decrease or inhibit the activity of methionine aminopeptidase. Compounds which target, decrease or inhibit the activity of methionine aminopeptidase are e.g. bengamide or a derivative thereof.

[00101] The term "proteasome inhibitor" as used herein refers to compounds which target, decrease or inhibit the activity of the proteasome. Compounds which target, decrease or inhibit the activity of the proteasome include e.g. Bortezomid (Velcade) and MLN 341.

[00102] The term "matrix metalloproteinase inhibitor" or ("MMP" inhibitor) as used herein includes, but is not limited to, collagen peptidomimetic and nonpeptidomimetic inhibitors, tetracycline derivatives, e.g. hydroxamate peptidomimetic inhibitor batimastat and its orally

bioavailable analogue marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B or AAJ996.

[00103] The term “compounds used in the treatment of hematologic malignancies” as used herein includes, but is not limited to, FMS-like tyrosine kinase inhibitors e.g. compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of FMS-like tyrosine kinase receptors (Flt-3R); interferon, 1-b-D-arabinofuransylcytosine (ara-c) and bisulfan; and ALK inhibitors e.g. compounds which target, decrease or inhibit anaplastic lymphoma kinase.

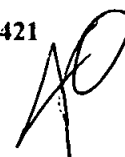
[00104] Compounds which target, decrease or inhibit the activity of FMS-like tyrosine kinase receptors (Flt-3R) are especially compounds, proteins or antibodies which inhibit members of the Flt-3R receptor kinase family, e.g. PKC412, TKI258, midostaurin, a staurosporine derivative, SU11248 and MLN518.

[00105] The term “HSP90 inhibitors” as used herein includes, but is not limited to, compounds targeting, decreasing or inhibiting the intrinsic ATPase activity of HSP90; degrading, targeting, decreasing or inhibiting the HSP90 client proteins via the ubiquitin proteasome pathway. Compounds targeting, decreasing or inhibiting the intrinsic ATPase activity of HSP90 are especially compounds, proteins or antibodies which inhibit the ATPase activity of HSP90 e.g., 17-allylamino,17-demethoxygeldanamycin (17AAG), a geldanamycin derivative; other geldanamycin related compounds; radicicol and HDAC inhibitors. An example HSP90 inhibitor is AU922.

[00106] The term “antiproliferative antibodies” as used herein includes, but is not limited to, trastuzumab (Herceptin), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin), rituximab (Rituxan), PRO64553 (anti-CD40) and 2C4 Antibody. By antibodies is meant e.g. intact monoclonal antibodies, polyclonal antibodies, multispecific antibodies formed from at least 2 intact antibodies, and antibodies fragments so long as they exhibit the desired biological activity.

[00107] For the treatment of acute myeloid leukemia (AML), compounds of formula (I) can be used in combination with standard leukemia therapies, especially in combination with therapies used for the treatment of AML. In particular, compounds of formula (I) can be administered in combination with, e.g., farnesyl transferase inhibitors and/or other drugs useful for the treatment





of AML, such as Daunorubicin, Adriamycin, Ara-C, VP-16, Teniposide, Mitoxantrone, Idarubicin, Carboplatinum and PKC412.

[00108] The term “antileukemic compounds” includes, for example, Ara-C, a pyrimidine analog, which is the 2-alpha-hydroxy ribose (arabinoside) derivative of deoxycytidine. Also included is the purine analog of hypoxanthine, 6-mercaptopurine (6-MP) and fludarabine phosphate.

[00109] Somatostatin receptor antagonists as used herein refers to compounds which target, treat or inhibit the somatostatin receptor such as octreotide, and SOM230 (pasireotide).

[00110] Tumor cell damaging approaches refer to approaches such as ionizing radiation. The term “ionizing radiation” referred to above and hereinafter means ionizing radiation that occurs as either electromagnetic rays (such as X-rays and gamma rays) or particles (such as alpha and beta particles). Ionizing radiation is provided in, but not limited to, radiation therapy and is known in the art. See Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in *Principles and Practice of Oncology*, Devita et al., Eds., 4<sup>th</sup> Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

[00111] The term “EDG binders” as used herein refers a class of immunosuppressants that modulates lymphocyte recirculation, such as FTY720.

[00112] The term “ribonucleotide reductase inhibitors” refers to pyrimidine or purine nucleoside analogs including, but not limited to, fludarabine and/or cytosine arabinoside (ara-C), 6-thioguanine, 5-fluorouracil, cladribine, 6-mercaptopurine (especially in combination with ara-C against ALL) and/or pentostatin. Ribonucleotide reductase inhibitors are especially hydroxyurea or 2-hydroxy-1*H*-isoindole-1,3-dione derivatives, such as PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 or PL-8 mentioned in Nandy et al., *Acta Oncologica*, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994).

[00113] The term “*S*-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors” as used herein includes, but is not limited to the compounds disclosed in US 5,461,076.

[00114] Also included are in particular those compounds, proteins or monoclonal antibodies of VEGF disclosed in WO 98/35958, e.g. 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine or a

pharmaceutically acceptable salt thereof, e.g. the succinate, or in WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 and EP 0 769 947; those as described by Prewett et al., *Cancer Res*, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., *Cancer Res*, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); and Mordenti et al., *Toxicol Pathol*, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999); in WO 00/37502 and WO 94/10202; ANGIOSTATIN, described by O'Reilly et al., *Cell*, Vol. 79, pp. 315-328 (1994); ENDOSTATIN, described by O'Reilly et al., *Cell*, Vol. 88, pp. 277-285 (1997); anthranilic acid amides; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; or anti-VEGF antibodies or anti-VEGF receptor antibodies, e.g. rhuMAb and RHUFAb, VEGF aptamer e.g. Macugen; FLT-4 inhibitors, FLT-3 inhibitors, VEGFR-2 IgG1 antibody, Angiozyme (RPI 4610) and Bevacizumab (Avastin).

[00115] Photodynamic therapy as used herein refers to therapy which uses certain chemicals known as photosensitizing compounds to treat or prevent cancers. Examples of photodynamic therapy includes treatment with compounds, such as e.g. VISUDYNE and porfimer sodium.

[00116] Angiostatic steroids as used herein refers to compounds which block or inhibit angiogenesis, such as, e.g., anecortave, triamcinolone, hydrocortisone, 11- $\beta$ -epihydrocortisol, cortexolone, 17-hydroxyprogesterone, corticosterone, desoxycorticosterone, testosterone, estrone and dexamethasone.

[00117] Implants containing corticosteroids refers to compounds, such as e.g. fluocinolone, dexamethasone.

[00118] "Other chemotherapeutic compounds" include, but are not limited to, plant alkaloids, hormonal compounds and antagonists; biological response modifiers, preferably lymphokines or interferons; antisense oligonucleotides or oligonucleotide derivatives; shRNA or siRNA; or miscellaneous compounds or compounds with other or unknown mechanism of action.

[00119] The structure of the active compounds identified by code nos., generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g. Patents International (e.g. IMS World Publications).

[00120] In an embodiment, the cardiovascular indications for which the HDAC inhibitors may

be used include: diastolic dysfunction, myocardial Infarction (systolic dysfunction), inhibition of overall cardiac remodeling in both acute and chronic heart failure conditions, adriamycin induced cardiotoxicity, inducing cardioprotection from ischemic events, and for the use of hemorrhagic shock and resuscitation.

[00121] Compounds of the present teachings can be administered orally or parenterally, neat or in combination with conventional pharmaceutical carriers. Applicable solid carriers can include one or more substances which can also act as flavoring agents, lubricants, solubilizers, suspending agents, fillers, glidants, compression aids, binders, tablet-disintegrating agents, or encapsulating materials. The compounds can be formulated in conventional manner, for example, in a manner similar to that used for known HDAC inhibitors. Oral formulations containing an active compound disclosed herein can include any conventionally used oral form, including tablets, capsules, buccal forms, troches, lozenges and oral liquids, suspensions, and solutions. In powders, the carrier can be a finely divided solid, which is an admixture with a finely divided active compound. In tablets, an active compound can be mixed with a carrier having the necessary compression properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired. The powders and tablets may contain up to 99% of the active compound.

[00122] Capsules can contain mixtures of active compound(s) optionally with inert filler(s) and/or diluent(s) such as the pharmaceutically acceptable starches (e.g., corn, potato or tapioca starch), sugars, artificial sweetening agents, powdered celluloses (e.g., crystalline and microcrystalline celluloses), flours, gelatins, gums, and the like.

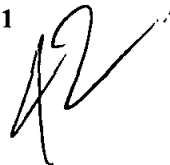
[00123] Useful tablet formulations can be made by conventional compression, wet granulation or dry granulation methods and utilize pharmaceutically acceptable diluents, binding agents, lubricants, disintegrants, surface modifying agents (including surfactants), suspending agents, or stabilizing agents, including magnesium stearate, stearic acid, sodium lauryl sulfate, talc, sugars, lactose, dextrin, starch, gelatin, cellulose, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, carboxymethylcellulose calcium, polyvinylpyrrolidone, alginic acid, acacia gum, xanthan gum, sodium citrate, complex silicates, calcium carbonate, glycine, sucrose, sorbitol, dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose, kaolin, mannitol, sodium chloride, low melting waxes, and ion exchange resins. Preferred surface modifying agents include nonionic

and anionic surface modifying agents. Representative examples of surface modifying agents include poloxamer 188, benzalkonium chloride, calcium stearate, cetostearyl alcohol, cetomacrogol emulsifying wax, sorbitan esters, colloidal silicon dioxide, phosphates, sodium dodecylsulfate, magnesium aluminum silicate, and triethanolamine. Oral formulations herein can utilize standard delay or time-release formulations to alter the absorption of the active compound(s). The oral formulation can also consist of administering an active compound in water or fruit juice, containing appropriate solubilizers or emulsifiers as needed.

[00124] Liquid carriers can be used in preparing solutions, suspensions, emulsions, syrups, and elixirs. An active compound described herein can be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable liquid carrier such as water, an organic solvent, a mixture thereof, or pharmaceutically acceptable oils or fats. The liquid carrier can contain other suitable pharmaceutical additives such as solubilizers, emulsifiers, buffers, preservatives, sweeteners, flavoring agents, suspending agents, thickening agents, colors, viscosity regulators, stabilizers, and osmo-regulators. Examples of liquid carriers for oral and parenteral administration include water (particularly containing additives as described above, e.g., cellulose derivatives such as a sodium carboxymethyl cellulose solution), alcohols (including monohydric alcohols and polyhydric alcohols, e.g., glycols) and their derivatives, and oils (e.g., fractionated coconut oil and arachis oil). For parenteral administration, the carrier can be an oily ester such as ethyl oleate and isopropyl myristate. Sterile liquid carriers are used in sterile liquid form compositions for parenteral administration. The liquid carrier for pressurized compositions can be halogenated hydrocarbon or other pharmaceutically acceptable propellants.

[00125] Liquid pharmaceutical compositions, which are sterile solutions or suspensions, can be utilized by, for example, intramuscular, intraperitoneal, or subcutaneous injection. Sterile solutions can also be administered intravenously. Compositions for oral administration can be in either liquid or solid form.

[00126] The pharmaceutical composition can be in unit dosage form, for example, as tablets, capsules, powders, solutions, suspensions, emulsions, granules, or suppositories. In such form, the pharmaceutical composition can be sub-divided in unit dose(s) containing appropriate quantities of the active compound. The unit dosage forms can be packaged compositions, for



example, packeted powders, vials, ampoules, prefilled syringes or sachets containing liquids. Alternatively, the unit dosage form can be a capsule or tablet itself, or it can be the appropriate number of any such compositions in package form. Such unit dosage form may contain from about 1 mg/kg of active compound to about 500 mg/kg of active compound, and can be given in a single dose or in two or more doses. Such doses can be administered in any manner useful in directing the active compound(s) to the recipient's bloodstream, including orally, via implants, parenterally (including intravenous, intraperitoneal and subcutaneous injections), rectally, vaginally, and transdermally. Such administrations can be carried out using the compounds of the present teachings including pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and esters thereof, in lotions, creams, foams, patches, suspensions, solutions, and suppositories (rectal and vaginal).

[00127] When administered for the treatment or inhibition of a particular pathologic condition or disorder, it is understood that an effective dosage can vary depending upon the particular compound utilized, the mode of administration, and/or severity of the condition being treated, as well as the various physical factors related to the individual being treated. In therapeutic applications, a compound of the present teachings can be provided to a patient already suffering from a disease in an amount sufficient to cure or at least partially ameliorate the symptoms of the disease and its complications. In preventive applications, a compound of the present teachings can be provided to a patient that can suffer from a disease in an amount sufficient to prevent or at least delay the symptoms of the disease and its complications. The dosage to be used in the treatment of a specific individual typically must be subjectively determined by the attending physician. The variables involved include the specific condition and its state as well as the size, age and response pattern of the patient.

[00128] In some cases, for example, those in which the lung is the targeted organ, it may be desirable to administer a compound directly to the airways of the patient, using devices such as metered dose inhalers, breath-operated inhalers, multidose dry-powder inhalers, pumps, squeeze-actuated nebulized spray dispensers, aerosol dispensers, and aerosol nebulizers. For administration by intranasal or intrabronchial inhalation, the compounds of the present teachings can be formulated into a liquid composition, a solid composition, or an aerosol composition. The liquid composition can include, by way of illustration, one or more compounds of the present teachings dissolved, partially dissolved, or suspended in one or more pharmaceutically

acceptable solvents and can be administered by, for example, a pump or a squeeze-actuated nebulized spray dispenser. The solvents can be, for example, isotonic saline or bacteriostatic water. The solid composition can be, by way of illustration, a powder preparation including one or more compounds of the present teachings intermixed with lactose or other inert powders that are acceptable for intrabronchial use, and can be administered by, for example, an aerosol dispenser or a device that breaks or punctures a capsule encasing the solid composition and delivers the solid composition for inhalation. The aerosol composition can include, by way of illustration, one or more compounds of the present teachings, propellants, surfactants, and co-solvents, and can be administered by, for example, a metered device. The propellants can be a chlorofluorocarbon (CFC), a hydrofluoroalkane (HFA), or other propellants that are physiologically and environmentally acceptable.

[00129] Compounds described herein can be administered parenterally or intraperitoneally. Solutions or suspensions of these active compounds or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, or esters thereof can be prepared in water mixed with a suitable surfactant such as hydroxyl-propylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols, and mixtures thereof in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations typically contain a preservative to inhibit the growth of microorganisms.

[00130] The pharmaceutical forms suitable for injection can include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In preferred embodiments, the form is sterile and its viscosity permits it to flow through a syringe. The form preferably is stable under the conditions of manufacture and storage and can be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (e.g., glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oils.

[00131] Compounds of the present teachings can be administered transdermally, i.e., administered across the surface of the body and the inner linings of bodily passages including epithelial and mucosal tissues. Such administration can be carried out using the compounds of the present teachings including pharmaceutically acceptable salts, hydrates, or esters thereof, in



lotions, creams, foams, patches, suspensions, solutions, and suppositories (rectal and vaginal). Topical formulations that deliver active compound(s) through the epidermis can be useful for localized treatment of a pathologic condition or disorder.

[00132] Transdermal administration can be accomplished through the use of a transdermal patch containing an active compound and a carrier that can be inert to the active compound, can be non-toxic to the skin, and can allow delivery of the active compound for systemic absorption into the blood stream via the skin. The carrier can take any number of forms such as creams, ointments, pastes, gels, and occlusive devices. The creams and ointments can be viscous liquid or semisolid emulsions of either the oil-in-water or water-in-oil type. Pastes comprised of absorptive powders dispersed in petroleum or hydrophilic petroleum containing the active compound can also be suitable. A variety of occlusive devices can be used to release the active compound into the blood stream, such as a semi-permeable membrane covering a reservoir containing the active compound with or without a carrier, or a matrix containing the active compound. Other occlusive devices known in the literature are also contemplated.

[00133] Compounds described herein can be administered rectally or vaginally in the form of a conventional suppository. Suppository formulations can be made from traditional materials, including cocoa butter, with or without the addition of waxes to alter the suppository's melting point, and glycerin. Water-soluble suppository bases, such as polyethylene glycols of various molecular weights, can also be used.

[00134] Lipid formulations or nanocapsules can also be used to introduce compounds of the present teachings into host cells either *in vitro* or *in vivo*. Lipid formulations and nanocapsules can be prepared by methods known in the art.

[00135] To increase the effectiveness of compounds of the present teachings, it can be desirable to combine a compound disclosed herein with other agents effective in the treatment of the target disease. For proliferative diseases, other active compounds (i.e., other active ingredients or agents) effective in their treatment, and particularly in the treatment of cancers and tumors, can be administered with active compounds of the present teachings. The other agents can be administered at the same time or at different times than the compounds disclosed herein.

[00136] The compounds of the present teachings can be prepared in accordance with the procedures outlined in the scheme below, from commercially available starting materials, compounds known in the literature, or readily prepared intermediates, by employing standard synthetic methods and procedures known to those skilled in the art. Standard synthetic methods and procedures for the preparation of organic molecules and functional group transformations and manipulations can be obtained from the relevant scientific literature or from standard textbooks in the field. It will be appreciated that where typical or preferred process conditions (i.e., reaction temperatures, times, mole ratios of reactants, solvents, pressures, etc.) are given, other process conditions can also be used unless otherwise stated. Optimum reaction conditions may vary with the particular reactants or solvent used, but such conditions can be determined by one skilled in the art by routine optimization procedures. Those skilled in the art of organic synthesis will recognize that the nature and order of the synthetic steps presented may be varied for the purpose of optimizing the preparation of the compounds described herein.

[00137] The processes described herein can be monitored according to any suitable method known in the art. For example, product formation can be monitored by spectroscopic means, such as nuclear magnetic resonance spectroscopy (e.g.,  $^1\text{H}$  or  $^{13}\text{C}$ ), infrared spectroscopy, spectrophotometry (e.g., UV-visible), or mass spectrometry, or by chromatography such as high performance liquid chromatography (HPLC), gas chromatograph (GC), or thin layer chromatography.

[00138] Preparation of compounds can involve the protection and deprotection of various chemical groups. The need for protection and deprotection and the selection of appropriate protecting groups can be readily determined by one skilled in the art. The chemistry of protecting groups can be found, for example, in Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley & Sons, 2006, the entire disclosure of which is incorporated by reference herein for all purposes.

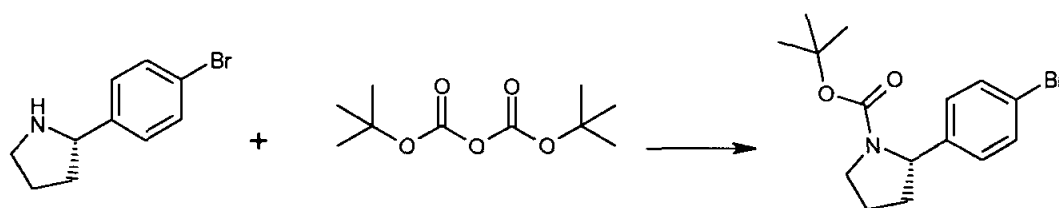
[00139] The reactions described herein can be carried out in suitable solvents which can be readily selected by one skilled in the art of organic synthesis. Suitable solvents typically are substantially nonreactive with the reactants, intermediates, and/or products at the temperatures at which the reactions are carried out, i.e., temperatures that can range from the solvent's freezing



temperature to the solvent's boiling temperature. A given reaction can be carried out in one solvent or a mixture of more than one solvent. Depending on the particular reaction step, suitable solvents for a particular reaction step can be selected.

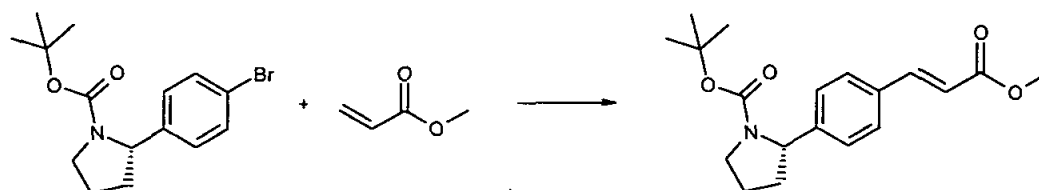
**Example 1: preparation of (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride**

Step a: preparation of (S)-2-(4-bromo-phenyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



[00140] To a stirred suspension of (S)-2-(4-bromo-phenyl)-pyrrolidine (66.5 g, 168 mmol as tartaric acid salt) and N-methyl morpholine (46.2 mL, 420 mmol) in dichloromethane (400 mL) and *N,N*-dimethylformamide (40 mL) was added di-*tert*-butyldicarbonate (40.5 g, 185 mmol) in dichloromethane (100 mL). The reaction was stirred at room temperature for 4 hours (h). Ethyl acetate (1.5 L) was added and the resulting solution was washed twice with water (200 mL), saturated aqueous solution of sodium chloride (50 mL), four times with 10% citric acid until aqueous layer was acidic, twice with saturated sodium bicarbonate, and a saturated aqueous solution of sodium chloride. The organic solution was dried with sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield 49.6 g (91%) of the title compound as an off-white solid.

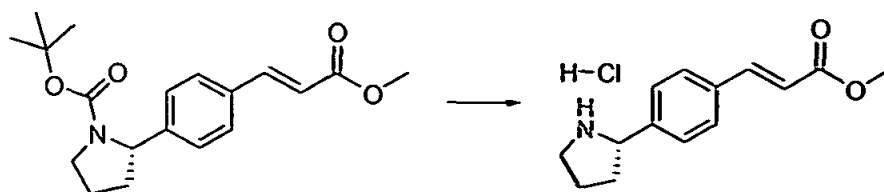
Step b: preparation of (S)-2-[4-((E)-2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



[00141] To a degassed solution of (S)-2-(4-bromo-phenyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (44.0 g, 128 mmol) in 1,4-dioxane (500 mL) in a sealed pressure vessel was sequentially added N-methyldicyclohexylamine (32.9 mL, 154 mmol), (t-Bu)<sub>3</sub>HBf<sub>4</sub> (1.19 g,

4.10 mmol), methyl acrylate (34.8 mL, 385 mmol) and  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1.19 g, 1.29 mmol). The reaction mixture was heated to 150°C in a sealed pressure vessel for 4.5 h then cooled in ice bath and placed in refrigerator for 16 h. The reaction mixture was filtered through a Celite pad, the filter cake was washed with 250 mL ethyl acetate, and the combined organics were concentrated *in vacuo* to a yellow oil. The oil was taken up in 20% ethyl acetate in heptane, sonicated and filtered, and the filtrate was concentrated again *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate and the organic solution was washed sequentially with 10% citric acid, sodium bicarbonate solution and saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel column chromatography (ethyl acetate/heptane) or recrystallized from 20% ethyl acetate in heptane. Total recovery is 42.1 g (99% yield).

Step c: preparation of (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride



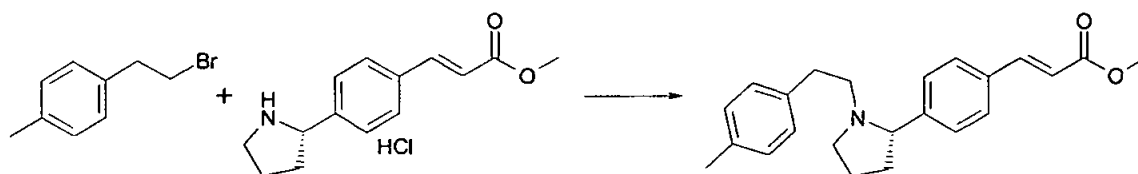
[00142] To a stirred solution of (S)-2-[4-((E)-2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (40.2 g, 115 mmol) was added 120 mL of 4 N hydrochloric acid in dioxane and the reaction mixture was stirred for 16 h. Diethyl ether (500 mL) was added to the suspension and the resulting solid was filtered and washed twice with diethyl ether to yield 29.0 g (94%) of the title compound as a white solid.

**Example 2: typical procedure for conversion of esters to hydroxamic acids**

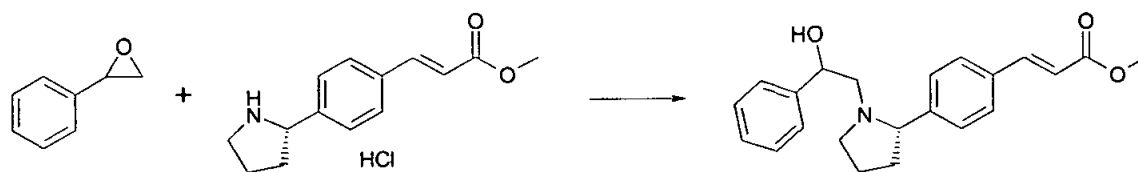
[00143] To a stirred solution of (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester (4 mmol) in methanol (5 mL) at 0°C was added sodium methoxide (5 equivalents, 20 mmol of a 25% solution in methanol) and 10 equivalents of hydroxylamine (50% solution in water). The reaction was monitored by LCMS and, upon completion, was brought to pH 7-8 with 1 N hydrochloric acid whereupon a precipitate formed. The solid was filtered, washed with water, and dried *in vacuo* to yield the desired hydroxamic acid.

**Example 3: typical procedure for alkylation of (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester via reductive amination**

[00144] To a solution of (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester (892 mg, 3.33 mmol) in tetrahydrofuran were added triethylamine (0.93 mL, 6.66 mmol), the corresponding aldehyde (4.99 mmol), and sodium triacetoxyborohydride (1.64 g, 7.35 mmol). The resulting mixture was stirred for about 3-24 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed sequentially with a saturated aqueous sodium bicarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to produce a crude product, which as purified via chromatography to provide the alkylated (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester.

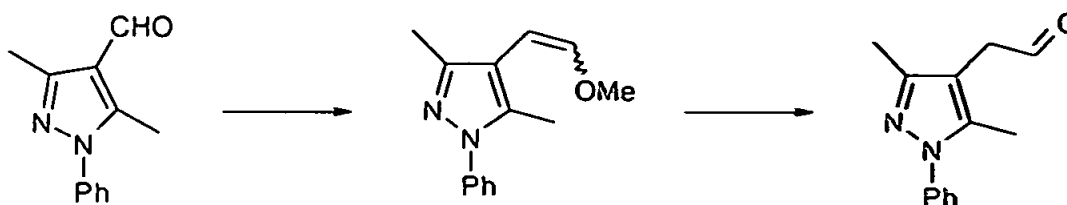
**Example 4: typical procedure for alkylation of (E)-3-((S)-4-Pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester with alkyl bromides or alkyl mesylates**

[00145] To a suspension of (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride (0.3 g, 1.1 mmol) and potassium carbonate (0.4 g, 2.9 mmol) in acetonitrile (20 mL) was added 4-methylphenethyl bromide (0.2 mL, 1.3 mmol). The mixture was heated at the reflux temperature for 16 h, cooled to room temperature, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water and saturated aqueous sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to produce a crude product which was purified via silica gel column chromatography (ethyl acetate/heptanes) to provide the title compound (0.32 g, 82% yield) as a light yellow oil.

**Example 5: typical procedure for alkylation of (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester with epoxides**

[00146] To a solution of (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride (0.2 g, 0.75 mmol) and triethylamine (0.15 mL, 1.1 mmol) in isopropanol (5 mL) was added styrene oxide (0.12 mL, 1.05 mmol) and the reaction mixture was stirred at 90°C for 16 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified via silica gel column chromatography (0 - 25% ethyl acetate in petroleum ether) to obtain the title compound as a brown oil (0.19 g, 0.54 mmol).

**Example 6: typical procedure for homologation of aryl aldehydes**



Step a: preparation of 4-(2-methoxy-vinyl)-3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole

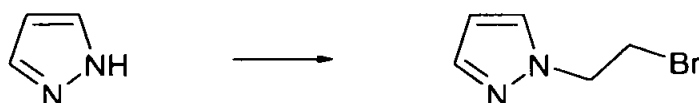
[00147] To an ice-cold suspension of methoxymethyltriphenylphosphonium chloride (26.2 g, 74.9 mmol) in 300 mL tetrahydrofuran was added n-butyllithium (31 mL, 2.5 M in hexane). The mixture was stirred at 0°C for 15 minutes and treated with 3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (7.5 g, 37.5 mmol, suspended in 150 mL tetrahydrofuran). The mixture was slowly warmed to room temperature over 2 hours and quenched by slow addition of a saturated aqueous sodium chloride solution. The resulting white precipitate was removed by filtration and the filtrate was extracted several times with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to an oil, which was purified via silica gel column chromatography (0-20% ethyl acetate in heptane) to provide the title compound as a yellow oil (7.09 g, 31.1 mmol, 83% yield) as a mixture of E:Z isomers.

Step b: preparation of (3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-acetaldehyde

[00148] To a stirred solution of 4-(2-methoxy-vinyl)-3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole (7.09 g, 31.1 mmol) in 100 mL isopropanol-water (1:1 v/v) was added p-toluenesulfonic acid monohydrate (1.5 g, 7.76 mmol). After the reaction was heated at 60°C for 16 h, 1.9 mL concentrated hydrochloric acid was added and the reaction mixture was heated at 60°C for 20 h. The organic solvent was removed *in vacuo* and the remaining aqueous suspension was

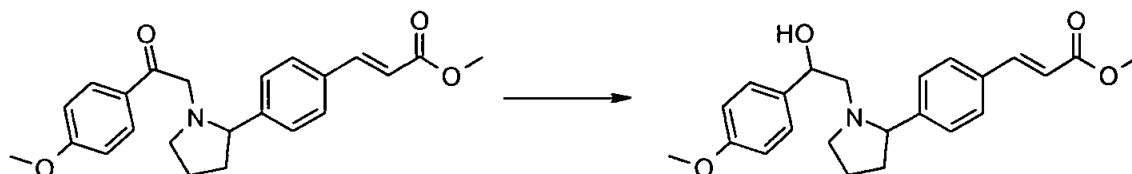
neutralized with an aqueous sodium bicarbonate solution and extracted several times with a dichloromethane-ethyl acetate mixture. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to produce a residue, which was purified via silica gel column chromatography (0-50% ethyl acetate in heptane) to give the title compound as a yellow solid (4.02 g, 18.8 mmol, 60% yield).

**Example 7: typical procedure for formation of 1-(2-bromoethyl)-1H-pyrazoles from 1H-pyrazoles.**

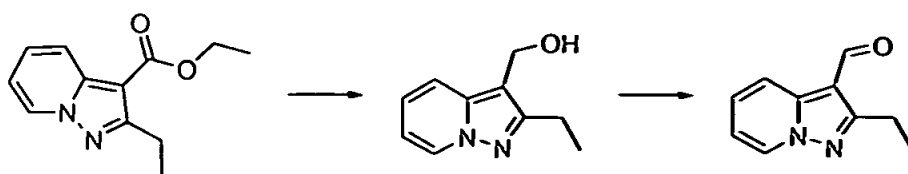


[00149] A stirred suspension of pyrazole (2 g, 29.4 mmol), 1,2-dibromoethane (25.3 mL, 294 mmol), tetrabutylammonium bromide (159 mg, 2.94 mmol), and 40% aqueous sodium hydroxide (9 mL, 88 mmol) was heated at 30°C for 16 hours. The resulting material was washed twice with water, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to produce an oil, which was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/heptanes) to yield the desired alkyl bromide.

**Example 8: typical procedure for reduction of ketones to hydroxy analogs**



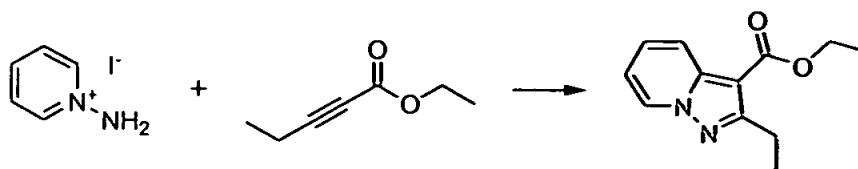
[00150] To a solution of (E)-3-(4-{1-[2-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.4 g, 1.05 mmol) (prepared from 2-bromo-4'-methoxyacetophenone following procedures analogous to those described in **Example 4**) in methanol (20 mL) at 0°C was added sodium borohydride (0.04 g, 1.06 mmol). The resulting mixture was warmed to room temperature over one hour. The mixture was concentrated and purified by silica gel column chromatography (0-20% ethyl acetate in petroleum ether) to obtain the product as brown oil (0.35 g, 0.92 mmol, 88% yield) as a mixture of diastereomers.

**Example 9: typical procedure for formation of aryl and heteroaryl acetaldehydes****Step a: preparation of (2-ethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-methanol**

[00151] A solution of 2-ethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (15 g, 68.7 mmol) in tetrahydrofuran (300 mL) was cooled in an ice bath and lithium aluminum hydride (2.6 g, 68.7 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. Water was added until bubbling stopped. Silica gel was added and the solvent was evaporated *in vacuo*. The resulting residue was purified via silica chromatography (20 -100% ethyl acetate/heptane) to yield the title compound as a yellow/brown oil (9.67 g, 80% yield).

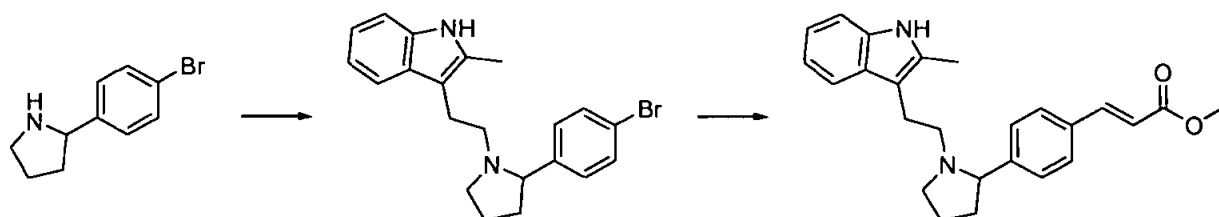
**Step b: preparation of 2-ethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbaldehyde**

[00152] To a solution of (2-ethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-methanol (9.67 g, 54.9 mmol) in tetrahydrofuran (500 mL) was added MnO<sub>2</sub> (23.88 g, 274.5 mmol, 85%, dried in oven at 120°C for 16 h) and stirred at the reflux temperature for 1.5 h. The reaction mixture was filtered through a Celite pad, and concentrated under reduced pressure to give 9.4 g (98%) of product, which was used without further purification.

**Example 10: preparation of 2-ethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester**

[00153] To a solution of amino-pyridinium iodide (22 g, 99 mmol) and anhydrous potassium carbonate (17.8 g, 128.7 mmol) in dimethylformamide (225 mL) was added ethyl-2-pentynoate (24.98 g, 198 mmol). The solution was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was poured into 1.2 L of ice water. The resulting light brown precipitate was collected by vacuum filtration and air-dried for 16 h to yield crude product (11.9 g, 55%), which was used without further purification.

**Example 11: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (1)**



[00154] To a solution of 2-(4-bromo-phenyl)-pyrrolidine (326 mg, 1.44 mmol) in dichloromethane (20 mL) were added (2-methyl-1H-indol-3-yl)-acetaldehyde (250 mg, 1.44 mmol), triethylamine (0.603 mL, 4.33 mmol) and a solution of titanium (IV) chloride in dichloromethane (0.720 mL, 1 M, 0.72 mmol), and the resulting mixture was stirred at room temperature. The reaction mixture was treated with sodium cyanoborohydride (286 mg, 4.32 mmol), stirred for 2 h, basified to pH 13 with an aqueous 5 N sodium hydroxide solution, and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to provide a crude product, which was purified on silica gel column chromatography to give 3-{2-[2-(4-bromo-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-ethyl}-2-methyl-1H-indole (630 mg, 99% yield). LCMS (m/z): 384.84 (M+1).

[00155] A solution of 3-{2-[2-(4-bromo-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-ethyl}-2-methyl-1H-indole (630 mg, 1.63 mmol), methyl acrylate (286 mg, 3.26 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (14.9 mg, 0.0162 mmol), P(t-Bu)<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub> (18.9 mg, 0.0652 mmol) and Cy<sub>2</sub>NMe (414 µL, 1.95 mmol) in dioxane (10 mL) was heated at 100°C by microwave for 60 minutes. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to provide a crude product, which was purified on silica gel column chromatography to give (E)-3-(4-{1-[2-(2-Methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (400 mg, 63%). LCMS (m/z): 388.97 (M+1).

[00156] Following procedures analogous to those described in **Example 2** and using (E)-3-(4-{1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (400 mg), (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (1, 26 mg, 6.5%) was prepared. LCMS (m/z): 389.9 (M+).

**Example 12: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[3-(1H-indol-3-yl)-propyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (1)**

yl}-phenyl)-acrylamide (2)

[00157] Following procedures analogous to those described in Example 11, (E)-3-(4-{1-[3-(1H-indol-3-yl)-propyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester was prepared. LCMS (m/z): 389.18 (M+1).

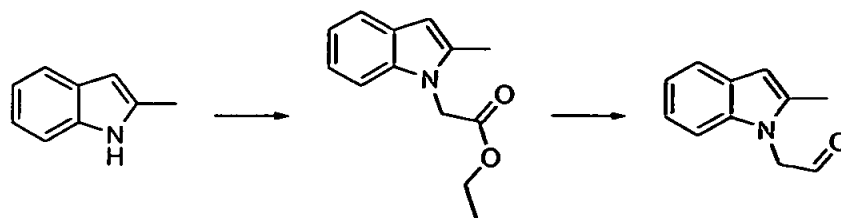
[00158] Following procedures analogous to those described in Example 2 and using (E)-3-(4-{1-[3-(1H-indol-3-yl)-propyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (200 mg), (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[3-(1H-indol-3-yl)-propyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (2, 16 mg, 8.1%) was prepared. LCMS (m/z): 390.2166 (M+1).

**Example 13: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (3)**

[00159] Following procedures analogous to those described in Example 11, (E)-3-(4-{1-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester was prepared. LCMS (m/z): 375.15 (M+1).

[00160] Following procedures analogous to those described in Example 2 and using (E)-3-(4-{1-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (180 mg), (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (3, 117 mg, 65%) was prepared. LCMS (m/z): 376.1 (M+1).

**Example 14: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(2-methyl-indol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (4)**



[00161] A solution of 2-methyl-1H-indole (1.0 g, 7.6 mmol) in acetonitrile (25 mL) was treated with 2-bromoacetate (2.54 mL, 22.9 mmol), cesium carbonate (2.10 g, 11.4 mmol) and potassium iodide (253 mg, 1.52 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated, and the residue was purified to give (2-methyl-indol-



1-yl)-acetic acid ethyl ester (1.36 g, 82% yield). LCMS (m/z): 218.1 (M+1).

[00162] A solution of (2-methyl-indol-1-yl)-acetic acid ethyl ester (400 mL, 1.97 mmol) in dimethoxyethane-dichloromethane (1:1, 30 mL) was cooled to -70°C and treated with a solution of diisobutyl aluminum hydride in cyclohexane (3.9 mL, 1.0 M). The reaction was stirred at -70°C for 4 h, quenched with an aqueous solution of hydrochloric acid (80 mL, 1 N) and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated, and the residue was purified to give (2-methyl-indol-1-yl)-acetaldehyde (234 mg, 75% yield). LCMS (m/z): 206.1 (M+1).

[00163] Following procedures analogous to those described in **Example 3**, (E)-3-(4-{1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (72 mg, 50%) was prepared from (2-methyl-indol-1-yl)-acetaldehyde (100 mg). LCMS (m/z): 389.2 (M+1).

[00164] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(2-methyl-indol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (**4**, 76 mg, 67%) was prepared from (E)-3-(4-{1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (113 mg). LCMS (m/z): 390.33 (M+1).

**Example 15: preparation of (E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-indol-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide (**5**)**

[00165] Following procedures analogous to those described in **Example 14**, indol-1-yl-acetaldehyde was prepared. LCMS (m/z): 158.1 (M-1).

[00166] Following procedures analogous to those described in **Example 3**, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-indol-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (125 mg, 50%) was prepared from indol-1-yl-acetaldehyde (180 mg). LCMS (m/z): 375.3 (M+1).

[00167] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-indol-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide (**5**, 36 mg, 18%) was prepared from (E)-3-{4-[(S)-1-(2-indol-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (197 mg). LCMS (m/z): 376.2026 (M+1).

**Example 16: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (6)**

[00168] Following procedures analogous to those described in Example 3, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (140 mg, 50%) was prepared. LCMS (m/z): 418.8 (M<sup>+</sup>).

[0100] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (6, 101 mg, 72%) was prepared from (E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (140 mg). LCMS (m/z): 420.2 (M+1).

**Example 17: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-phenyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (7)**

[0101] Following procedures analogous to those described in Example 11, (E)-3-(4-{1-[2-(2-phenyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester was prepared. LCMS (m/z): 451.15 (M+1).

[0102] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-phenyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (7, 74 mg, 21%) was prepared from (E)-3-(4-{1-[2-(2-phenyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (360 mg). LCMS (m/z): 451.86 (M+1).

**Example 18: preparation of (E)-N-hydroxy-3-[4-(1-{2-[2-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-1H-indol-3-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide (8)**

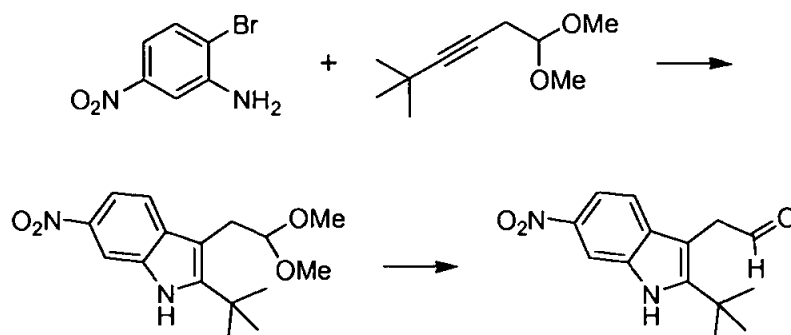
[0103] With vigorous stirring, POCl<sub>3</sub> (1.4 mL, 15 mmol) was added slowly to dimethylformamide (2 mL) at 0°C. 2-(5-Methyl-isoxazol-3-yl)-1H-indole (1.0 g, 5.04 mmol) dissolved in *N,N*-dimethylformamide (8 mL) was added. The reaction mixture was allowed to come to room temperature, stirred for 4 h, and quenched with ice cold water followed by a 10% sodium hydroxide solution. The resulting precipitate was washed with water, dried *in vacuo*, and purified via silica gel column chromatography (30% ethyl acetate in petroleum ether) to obtain 2-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde (0.6 g, 2.65 mmol) as a white solid.

[0104] Following procedures analogous to those described in Example 6, [2-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-1H-indol-3-yl]-acetaldehyde (0.4 g) was prepared from the aldehyde above.

[0105] Following procedures analogous to those described in **Example 3**, (E)-3-[4-((S)-1-{2-[2-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-1H-indol-3-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (0.16 g, 0.35 mmol) was prepared from the aldehyde above (0.3 g, 1.12 mmol, 31% yield).

[0106] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-[4-(1-{2-[2-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-1H-indol-3-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide was prepared (**8**, 0.12 g) as a pale brown solid. LCMS (m/z): 457.2 (M+1).

**Example 19: preparation of (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-*tert*-butyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (**9**)**



Step a: preparation of 2-*tert*-butyl-3-(2,2-dimethoxy-ethyl)-6-nitro-1H-indole

[0107] 2-Bromo-5-nitro-phenylamine (4.9 g, 22.6 mol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (207 mg, 0.226 mmol), and 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (431 mg, 0.904 mmol) was added in a dry 500 mL round-bottom flask. The flask was evacuated and purged with nitrogen three times. 1,1-Dimethoxy-5,5-dimethyl-hex-3-yne (4.61 g, 27.1 mmol), dicyclohexyl-methyl-amine (14.5 mL, 67.8 mmol) and *N,N*-dimethylformamide (56.5 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 100°C for 24 h, cooled to room temperature, and filtered through a pad of Celite, which was rinsed with ethyl acetate. The filtrate and wash were combined, washed with water and a saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography to give the title compound as an orange powder (1.41 g, 20%). LCMS (m/z): 307.1 (M+1).

Step b: preparation of (2-*tert*-butyl-5-nitro-1H-indol-3-yl)-acetaldehyde

[0108] To a solution of 2-*tert*-butyl-3-(2,2-dimethoxy-ethyl)-6-nitro-1H-indole (1.08 g, 3.54 mmol) in dichloromethane (11.8 mL) was added trifluoroacetic acid (5.9 mL, 50% aqueous)

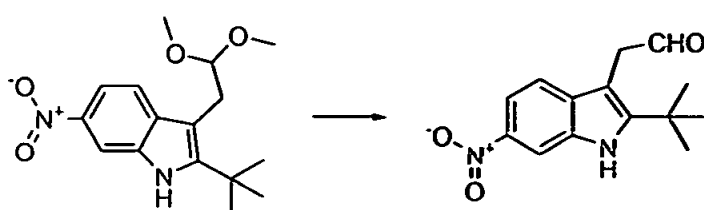
dropwise at 0°C. After stirred for 1 h, the reaction was warmed to room temperature and quenched with a saturated sodium bicarbonate solution until neutral pH was reached. The mixture was separated and the aqueous phase was extracted three times with dichloromethane (75 mL). The combined organic phases were washed with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to give the title compound as an orange powder (546 mg, 59%). LCMS (m/z): 261.0 (M+1).

[0109] Following procedures analogous to those described in Example 3, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.11 g, 0.231 mmol, 40% yield) was prepared from (2-*tert*-butyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-acetaldehyde (0.15 g, 0.576 mmol).

[0110] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N'-hydroxy-acrylamide was prepared (9, 41 mg, 0.086 mmol, 37% yield) as a yellow solid. LCMS (m/z): 477.2 (M+1).

**Example 20: preparation of (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butyl-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N'-hydroxy-acrylamide (10)**

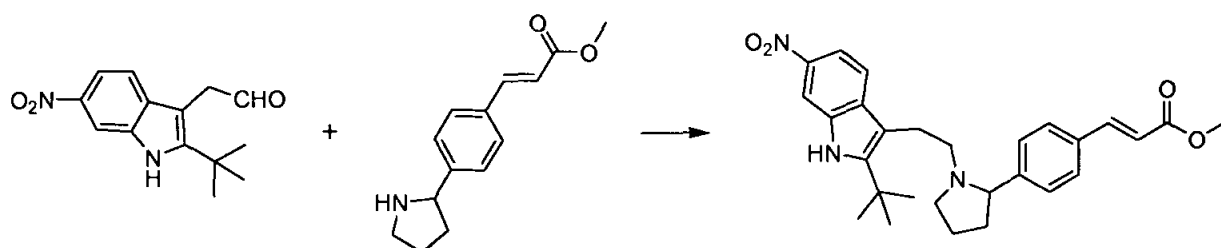
Step a: preparation of (2-*tert*-butyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-acetaldehyde



[0111] To a solution of 2-*tert*-butyl-3-(2,2-dimethoxy-ethyl)-6-nitro-1H-indole (0.80 g, 2.6 mmol) in methylene chloride (10 mL) was added trifluoroacetic acid (5 mL, 50%) at 0°C and the resulting solution was stirred at room temperature for 6 h. Saturated sodium bicarbonate was added until pH >7. The aqueous layer was extracted with methylene chloride several times. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtrated, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel column chromatography to give the title compound (0.62 g, 91%). LCMS (m/z): 261.0 (M+1).

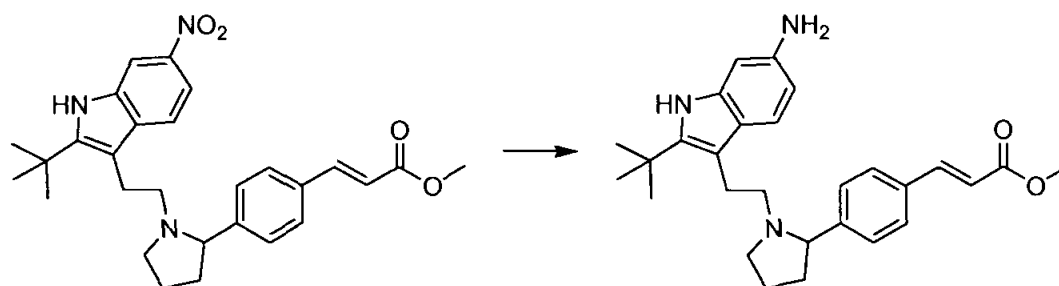
Step b: preparation of (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-}

yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester



[0112] To a solution of (2-*tert*-butyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-acetaldehyde (0.74 g, 2.8 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was added (E)-3-(4-(pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride (0.91 g, 3.4 mmol) and triethylamine (871  $\mu$ L, 6.26 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h and sodium triacetoxyborohydride (0.88 g, 4.0 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 16 h, diluted with ethyl acetate, and washed with a saturated sodium bicarbonate and a saturated aqueous solution of sodium chloride. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel column chromatography to give the title compound (0.77 g, 57%). LCMS (*m/z*): 476.2539 (*M*+1).

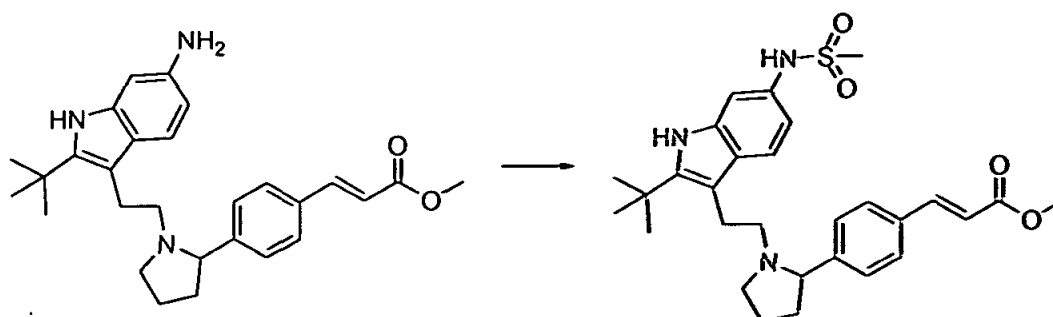
Step c: preparation of (E)-3-(4-{1-[2-(6-amino-2-*tert*-butyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester



[0113] To a solution of (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.70 g, 1.5 mmol) in ethanol (14 mL) and water (7 mL) was added iron powder (0.74 g, 13 mmol) and ammonium chloride (87 mg, 1.6 mmol) and the resulting mixture was stirred at 85°C for 1 h. Additional iron powder (820 mg, 14.7 mmol), ethanol (6 mL) and water (3 mL) were added and the reaction was stirred at 85°C for 50 h. The reaction mixture was filtered and concentrated *in vacuo*, and the residue was taken up in water.

A brown solid precipitate was recovered via vacuum filtration to yield the title compound (0.40 g, 49% yield). LCMS ( $m/z$ ): 446.0 ( $M+1$ ).

Step d: preparation of (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butyl-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester

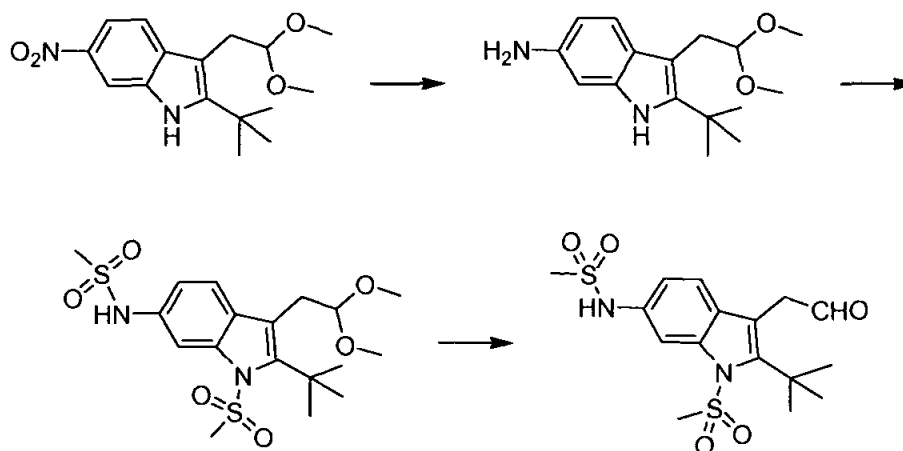


[0114] To a solution of (E)-3-(4-{1-[2-(6-amino-2-*tert*-butyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.70 g, 1.6 mmol) in dichloromethane (7 mL) was added methanesulfonyl chloride (0.198 g, 1.73 mmol), triethylamine (241  $\mu$ L, 1.73 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 1 h, diluted with ethyl acetate, and washed with 1 N hydrochloric acid, a saturated sodium bicarbonate solution, and a saturated aqueous solution of sodium chloride. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel column chromatography to give the title compound (0.21 g, 26% yield). LCMS ( $m/z$ ): 523.9 ( $M+1$ ).

[0115] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butyl-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (200 mg) was converted to (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butyl-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (10, 83 mg, 41% yield). LCMS ( $m/z$ ): 525.2535 ( $M+1$ ).

51

**Example 21: preparation of (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butyl-1-methanesulfonyl-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (11)**



Step a: preparation of 2-*tert*-butyl-3-(2,2-dimethoxy-ethyl)-1H-indol-6-ylamine

[0116] To a solution of 2-*tert*-butyl-3-(2,2-dimethoxy-ethyl)-6-nitro-1H-indole (611 mg, 2 mmol) in methanol was added palladium hydroxide on carbon (100 mg). The flask was evacuated and purged with hydrogen gas three times. The reaction was stirred under hydrogen for 16 h and filtered through a pad of Celite, which was rinsed with methanol. The organic solution was combined and concentrated *in vacuo* and the residue was purified via flash chromatography to give the desired product (347 mg, 63% yield).

Step b: preparation of N-[2-*tert*-butyl-3-(2,2-dimethoxy-ethyl)-1-methanesulfonyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide

[0117] To a solution of 2-*tert*-butyl-3-(2,2-dimethoxy-ethyl)-1H-indol-6-ylamine (347 mg, 1.25 mmol) and triethylamine (0.350 mL, 2.5 mmol) in dichloromethane (6 mL) was added methanesulfonyl chloride (0.291 mL, 3.75 mmol) at 0°C. After stirred for 16 h, the mixture was poured into water and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The organic layers were combined, washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by a silica gel column chromatography to give the title compound (40 mg, 7% yield). LCMS (m/z): found 431 (M-1).

Step c: preparation of N-[2-*tert*-butyl-1-methanesulfonyl-3-(2-oxo-ethyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide

[0118] To a solution of N-[2-*tert*-butyl-3-(2,2-dimethoxy-ethyl)-1-methanesulfonyl-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide (110 mg, 0.25 mmol) in dichloromethane (1 mL) was added trifluoroacetic acid (1 mL, 50% aqueous) dropwise at 0°C. After 1 h, the solution was warmed to room temperature and quenched with a saturated sodium bicarbonate solution until neutral pH was reached. The mixture was separated and the aqueous phase was extracted three times with dichloromethane (10 mL). The combined organic phases were washed with a saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated in *vacuo* to obtain the crude product in quantitative yield which was used directly to next step without further purification. LCMS (m/z): 385.1 (M-1).

[0119] Following procedures analogous to those described in Example 3, (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butyl-1-methanesulfonyl-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester was prepared from N-[2-*tert*-butyl-1-methanesulfonyl-3-(2-oxo-ethyl)-1H-indol-6-yl]-methanesulfonamide in 40% yield.

[0120] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butyl-1-methanesulfonyl-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide was prepared and isolated from preparative HPLC (11, 2.6 mg, 4%) as a light yellow solid. LCMS (m/z): 603 (M+1)

**Example 22: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (12)**

[0121] To a stirred solution of (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride (0.3 g, 1.12 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (20 mL) was added sequentially triethylamine (0.5 mL, 3.58 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.24 g, 1.25 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (0.17 g, 1.25 mmol) and 2-methylindole-3-acetic acid (0.235 g, 1.24 mmol). The reaction was stirred for 16 h and diluted with dichloromethane, and the solution was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (2% methanol in dichloromethane) to



obtain (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester as a colorless oil (0.42 g, 1.03 mmol, 93% yield).

[0122] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide was prepared (**12**, 0.31 g, 0.768 mmol, 78% yield) as an off-white solid. LCMS (m/z): 404.1 (M+1).

**Example 23: preparation of (E)-3-[4-((S)-1-benzyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (13)**

[0123] Following procedures analogous to those described in **Example 3**, (E)-3-[4-((S)-1-benzyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (0.28 g, 0.87 mmol) was prepared from benzaldehyde (0.3 mL, 3.2 mmol, 27% yield).

[0124] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-3-[4-((S)-1-benzyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide was prepared (**13**, 0.12 g) as an off-white solid. LCMS (m/z): 323.3 (M+1).

**Example 24: preparation of (E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-phenyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide (14)**

[0125] Following procedures analogous to those described in **Example 3**, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-phenyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.347 g, 0.896 mmol) was prepared from 2-phenyl-2H-pyrazole-3-carbaldehyde (0.2 g, 1.16 mmol, 77% yield).

[0126] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-phenyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide was prepared (**14**, 0.246 g, 0.633 mmol, 72% yield) as a brown solid. LCMS (m/z): 389.0 (M+1).

**Example 25: preparation of (E)-N-hydroxy-3-[4-((S)-1-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-ylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide (15)**

[0127] Following procedures analogous to those described in **Example 3**, (E)-3-[4-((S)-1-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-ylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (0.249 g, 0.689 mmol, 50% yield) was prepared from pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbaldehyde (0.2 g, 1.37 mmol).

[0128] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-N-hydroxy-3-[4-((S)-1-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-ylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide was prepared (15, 0.159 g, 0.439 mmol, 66% yield) as an off-white solid. LCMS (m/z): 363.2 (M+1).

**Example 26: preparation of (E)-3-{4-[1-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide (16)**

[0129] Following procedures analogous to those described in Example 3, (E)-3-{4-[(S)-1-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.079 g, 0.19 mmol, 31% yield) was prepared from 3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (0.125 g, 0.624 mmol).

[0130] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-{4-[1-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide was prepared (16, 10 mg, 0.024 mmol, 15% yield) as a solid. LCMS (m/z): 417.2 (M+1).

**Example 27: preparation of (E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(3-pyrazol-1-yl-propyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide (17)**

[0131] Following procedures analogous to those described in Example 3, (E)-3-{4-[(S)-1-(3-pyrazol-1-yl-propyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.29 g, 0.85 mmol, 76% yield) was prepared from 3-pyrazol-1-yl-propionaldehyde (0.15 g, 1.2 mmol).

[0132] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(3-pyrazol-1-yl-propyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide was prepared (17, 0.11 g, 0.323 mmol, 44% yield) as a pale brown solid. LCMS (m/z): 341.1 (M+1).

**Example 28: preparation of (E)-N-hydroxy-3-[4-((S)-1-phenylacetyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide (18)**

[0133] In an oven-dried flask under nitrogen were suspended (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)acrylic acid methyl ester hydrochloride (0.312 g, 1.16 mmol) and triethylamine (0.3 mL, 2.16 mmol) in dry dichloromethane and the mixture was sonicated for 30 seconds. Phenylacetyl chloride (0.13 mL, 0.98 mmol) was added and the mixture was slowly warmed to room temperature over 16 h. The reaction was quenched by addition of an aqueous ammonium chloride solution. Ethyl acetate was added, the layers were separated, and the aqueous layer was washed with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate,

filtered, and concentrated *in vacuo* to give an oil that was purified via silica gel column chromatography (0-40% ethyl acetate in heptane) to give (E)-3-[4-((S)-1-phenylacetyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester as a colorless oil (0.262 g, 0.75 mmol, 76% yield).

[0134] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-[4-((S)-1-phenylacetyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide was prepared (**18**, 0.177 g, 0.505 mmol, 78% yield) as an off-white solid. LCMS (m/z): 351.2 (M+1).

**Example 29: preparation of (E)-N-hydroxy-3-[4-((S)-1-phenethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide (19)**

[0135] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, (E)-3-[4-((S)-1-phenethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester was prepared from phenethylbromide.

[0136] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-[4-((S)-1-phenethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide was prepared (**19**). LCMS (m/z): 337.1919 (M+).

**Example 30: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (20)**

[0137] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.22 g, 0.63 mmol, 56% yield) was prepared from 4-hydroxyphenethylbromide (0.23 g, 1.1 mmol).

[0138] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide was prepared (**20**, 0.04 g, 0.11 mmol, 19% yield) as an off-white solid. LCMS (m/z): 353.1 (M+1).

**Example 31: preparation of (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (21)**

[0139] Following procedures analogous to those described in **Example 6**, (4-fluoro-phenyl)-acetaldehyde (1.2 g, 8.69 mmol) was prepared from 4-fluoro-benzaldehyde (2 g, 16 mmol).

[0140] Following procedures analogous to those described in Example 3, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.25 g, 0.71 mmol, 63% yield) was prepared from the acetaldehyde above (0.3 g, 2.17 mmol).

[0141] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide was prepared (21, 0.19 g, 0.54 mmol, 83% yield) as an off-white solid. LCMS (m/z): 355.1 (M+1).

**Example 32: preparation of (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (22)**

[0142] Following procedures analogous to those described in Example 6, (4-chloro-phenyl)-acetaldehyde (0.49 g, 3.17 mmol) was prepared from 4-chloro-benzaldehyde (2 g, 14 mmol).

[0143] Following procedures analogous to those described in Example 3, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.18 g, 0.54 mmol, 44% yield) was prepared from the acetaldehyde above (0.25 g, 1.6 mmol).

[0144] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide was prepared (22, 0.12 g, 60% yield) as an off-white solid. LCMS (m/z): 371.1 (M+1).

**Example 33: preparation of (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (23)**

[0145] Following procedures analogous to those described in Example 6, (3,4-dichloro-phenyl)-acetaldehyde (0.62 g, 3.28 mmol) was prepared from 3,4-dichlorobenzaldehyde (1.5 g, 8.57 mmol).

[0146] Following procedures analogous to those described in Example 3, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.22 g, 0.54 mmol, 87% yield) was prepared from the acetaldehyde above.

[0147] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide was prepared (23, 0.12 g, 60% yield) as a pale yellow solid. LCMS (m/z): 405.1 (M+1).

**Example 34: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (24)**

[0148] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.2 g, 0.657 mmol, 57% yield) was prepared from 4-nitrophenethyl bromide (0.28 g, 1.22 mmol).

[0149] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide was prepared (**24**, 0.04 g) as a pale yellow solid. LCMS (m/z): 382.1 (M+1).

**Example 35: preparation of (E)-3-(4-{1-[2-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (25)**

[0150] Following procedures analogous to those described in **Example 6**, (2-chloro-phenyl)-acetaldehyde (1.2 g, 7.7 mmol) was prepared from 2-chlorobenzaldehyde (2 g, 14 mmol).

[0151] Following procedures analogous to those described in **Example 3**, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.23 g, 0.62 mmol, 55% yield) was prepared from the acetaldehyde above.

[0152] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-3-(4-{1-[2-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide was prepared (**25**, 0.05 g, 0.135 mmol, 25% yield) as a pale yellow solid. LCMS (m/z): 371.0 (M+1).

**Example 36: preparation of (E)-3-(4-{1-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (26)**

[0153] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.21 g, 0.52 mmol) was prepared from 1-(2-bromo-ethyl)-2,4-dichloro-benzene (0.2 g, 0.75 mmol).

[0154] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-3-(4-{1-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide was prepared (**26**, 0.09 g, 47% yield) as an off-white solid. LCMS (m/z): 405.1 (M+1).

**Example 37: preparation of (E)-3-(4-{1-[2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (27)**

[0155] Following procedures analogous to those described in Example 6, (2-fluoro-phenyl)-acetaldehyde was prepared from 2-fluoro-benzaldehyde.

[0156] Following procedures analogous to those described in Example 3, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.18 g, 0.51 mmol, 45% yield) was prepared from (2-fluoro-phenyl)-acetaldehyde (0.2 g, 1.45 mmol).

[0157] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-(4-{1-[2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide was prepared (27, 0.12 g, 60% yield) as a pale yellow solid. LCMS (m/z): 355.1 (M+1).

**Example 38: preparation of (E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide (28)**

[0158] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide was prepared (28, 0.15 g, 0.43 mmol, 83% yield) as an off-white solid. LCMS (m/z): 353.1 (M+1).

**Example 39: preparation of (E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(2-hydroxy-2-p-tolyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide (29)**

[0159] Following procedures analogous to those described in Examples 4 and 8, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-hydroxy-2-p-tolyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.31 g, 0.85 mmol) was prepared from 2-bromo-1-p-tolyl-ethanone (0.35 g, 1.31 mmol).

[0160] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-hydroxy-2-p-tolyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.33 g, 0.86 mmol) was converted to (E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(2-hydroxy-2-p-tolyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide (29, 0.28 g, 0.76 mmol, 89% yield) as a pale yellow solid. LCMS (m/z): 367.1 (M+1).

45

**Example 40: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-hydroxy-2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (30)**

[0161] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-3-(4-((S)-1-[2-hydroxy-2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.33 g, 0.86 mmol) was converted to (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-hydroxy-2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (**30**, 0.19 g, 0.5 mmol, 58% yield) as a pale brown solid. LCMS (m/z): 383.1 (M+1).

**Example 41: preparation of (E)-3-(4-{1-[2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (31)**

[0162] Following procedures analogous to those described in **Examples 4 and 8**, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.28 g, 0.73 mmol) was prepared from 2-bromo-1-(4-chloro-phenyl)-ethanone (0.3 g, 1.12 mmol).

[0163] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.27 g, 0.70 mmol) was converted to (E)-3-(4-{1-[2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (**31**, 0.22 g, 0.57 mmol, 81% yield) as a pale brown solid. LCMS (m/z): 387.2 (M+1).

**Example 42: preparation of (E)-3-(4-{1-[2-(3,4-dichloro-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (32)**

[0164] Following procedures analogous to those described in **Examples 4 and 8**, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,4-dichloro-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.29 g, 0.69 mmol) was prepared from 2-bromo-3',4'-dichloroacetophenone (0.3 g, 1.12 mmol).

[0165] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,4-dichloro-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.28 g, 0.66 mmol) was converted to (E)-3-(4-{1-[2-(3,4-dichloro-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (**32**, 0.25 g, 0.59 mmol, 89% yield) as an off-white solid. LCMS (m/z): 421.1 (M+1).

**Example 43: preparation of (E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(3-phenyl-propyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide (33)**

[0166] Following procedures analogous to those described in Example 4, (E)-3-{4-[(S)-1-(3-phenyl-propyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.23 g, 0.66 mmol, 61% yield) was prepared from (3-bromo-propyl)-benzene (0.24 mL, 1.6 mmol).

[0167] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(3-phenyl-propyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide was prepared (33, 0.043 g, 0.12 mmol, 27% yield) as a white solid. LCMS (m/z): 353.36 (M+1).

**Example 44: preparation of (E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide (34)**

[0168] Following procedures analogous to those described in Example 4, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.19 g, 0.57 mmol) was prepared from 2-(2-bromo-ethyl)-pyridine (0.3 g, 1.1 mmol).

[0169] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide was prepared (34, 0.12 g, 67% yield) as a pale yellow solid. LCMS (m/z): 338.1 (M+1).

**Example 45: preparation of (E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide (35)**

[0170] Following procedures analogous to those described in Example 4, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.15 g, 0.44 mmol) was prepared from methanesulfonic acid 2-thiophen-3-yl-ethyl ester (0.64 g, 3.1 mmol).

[0171] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide was prepared (35, 0.011 g, 9% yield) as a pale yellow solid. LCMS (m/z): 343.1476 (M+1).



56

**Example 46: preparation of (E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(3-methyl-butyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide (36)**

[0172] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, (E)-3-{4-[(S)-1-(3-methyl-butyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.17 g, 0.56 mmol) was prepared from 1-bromo-3-methylbutane (0.3 g, 1.1 mmol).

[0173] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(3-methyl-butyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide was prepared (**36**, 0.16 g, 88% yield) as an off-white solid. LCMS (m/z): 303.1 (M+1).

**Example 47: preparation of (E)-3-{4-[1-(3,3-dichloro-allyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide (37)**

[0174] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, (E)-3-{4-[(S)-1-(3,3-dichloro-allyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.34 g) was prepared from 3-bromo-1,1,1-trichloropropane (0.17 mL, 1.3 mmol).

[0175] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-3-{4-[1-(3,3-dichloro-allyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide was prepared (**37**, 0.29 g, 0.85 mmol, 88% yield) as a pale yellow solid. LCMS (m/z): 341.1 (M+1).

**Example 48: preparation of (E)-3-[4-((S)-1-cyclopropylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (38)**

[0176] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, (E)-3-[4-((S)-1-cyclopropylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (0.18 g, 0.63 mmol) was prepared from bromomethylcyclopropane (0.16 g, 1.2 mmol).

[0177] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-3-[4-((S)-1-cyclopropylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide was prepared (**38**, 0.15 g, 0.52 mmol, 87% yield) as an off-white solid. LCMS (m/z): 387.0 (M+1).

**Example 49: preparation of (E)-3-[4-((S)-1-cyclobutylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (39)**

[0178] Following procedures analogous to those described in Example 4, (E)-3-[4-((S)-1-cyclobutylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (0.33 g, 1.1 mmol) was prepared from bromomethylcyclobutane (0.15 mL, 1.33 mmol).

[0179] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-[4-((S)-1-cyclobutylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide was prepared (39, 0.23 g, 72% yield) as a pale yellow solid. LCMS (m/z): 301.1 (M+1).

**Example 50: preparation of (E)-3-[4-(1-cyclopentylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (40)**

[0180] Following procedures analogous to those described in Example 4, (E)-3-[4-((S)-1-cyclopentylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (0.32 g, 1.0 mmol) was prepared from bromomethyl-cyclopentane (0.3 g, 1.4 mmol).

[0181] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-[4-(1-cyclopentylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide was prepared (40, 0.24 g, 76% yield) as a white solid. LCMS (m/z): 315.1 (M+1).

**Example 51: preparation of (E)-3-[4-((S)-1-(2-cyclohexyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (41)**

[0182] Following procedures analogous to those described in Examples 4 and 2, (E)-3-[4-((S)-1-(2-cyclohexyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (41) was prepared from (2-bromo-ethyl)-cyclohexane. LCMS (m/z): 343.2 (M+1).

**Example 52: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (42)**

[0183] Following procedures analogous to those described in Example 3, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.14 g, 0.41 mmol, 35% yield) was prepared from (tetrahydro-pyran-4-yl)-acetaldehyde (0.15 g, 1.17 mmol) as a yellow oil.

[0184] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-(4- $\{(S)\}$ -1-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl]-phenyl)-acrylamide was prepared (**42**, 0.044 g, 0.128 mmol, 36% yield) as a solid. LCMS (m/z): 345.2 (M+1).

**Example 53: preparation of (E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (43)**

[0185] Following procedures analogous to those described in **Examples 2, 3, 6, 9, and 10**, (E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (**43**) was prepared from (E)-3-((S)-4-Pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester and propynoic acid ethyl ester. LCMS (m/z): 377.1972 (M+1).

**Example 54: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(2-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (44)**

[0186] Following procedures analogous to those described in **Examples 2, 3, 6, 9, and 10**, (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(2-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (**44**) was prepared from (E)-3-((S)-4-Pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester and but-2-ynoic acid ethyl ester. LCMS (m/z): 391.2126 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 7.41 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 7.27 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.16 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 6.91 (dd,  $J = 7.8, 6.9$  Hz, 1 H), 6.61 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.30 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H), 3.44 (dt,  $J = 9.0, 2.8$  Hz, 1 H), 3.26 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 2.74-2.51 (m, 3 H), 2.40-2.22 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.12-2.01 (m, 1 H), 1.93-1.75 (m, 2 H), 1.62-1.49 (m, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  166.44, 150.68, 141.41, 140.54, 135.13, 129.17, 128.77, 128.61, 124.10, 117.94, 117.23, 112.36, 71.12, 55.56, 54.79, 35.54, 23.52, 23.01, 11.78

**Example 55: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{(R)-1-[2-(2-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (45)**

[0187] Following procedures analogous to those described in **Examples 2 and 3**, (E)-N-hydroxy-3-(4-{(R)-1-[2-(2-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (**45**) was prepared from (R)-2-(4-bromo-phenyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester and but-2-ynoic acid ethyl ester. LCMS (m/z): 391.2134 (M+1).

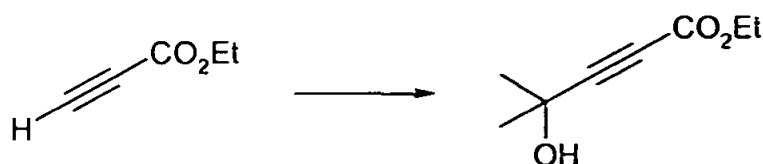
**Example 56: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(2-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-**

**a)pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (46)**

[0188] Following procedures analogous to those described in Examples 2 and 3, (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(2-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (46) was prepared from (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester and 4,4,4-trifluoro-but-2-ynoic acid ethyl ester. LCMS (m/z): 445.183 (M+1).

**Example 57: preparation of (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-ethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (47)**

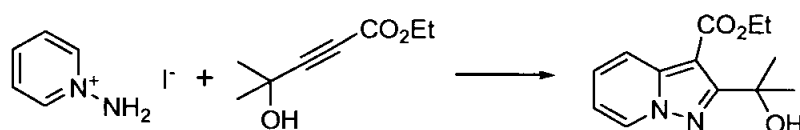
[0189] Following procedures analogous to those described in Examples 2 and 3, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-ethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (47) was prepared from (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester and pent-2-ynoic acid ethyl ester. LCMS (m/z): 405.2275 (M+1).

**Example 58: preparation of (E)-N-hydroxy-3-[4-((S)-1-[2-[2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide (48)****Step a: preparation of 4-hydroxy-4-methyl-pent-2-ynoic acid ethyl ester**

[0190] To a stirred solution of propynoic acid ethyl ester (20 mL, 197 mmol) in a mixture of 300 mL tetrahydrofuran:ether:pentane (4:1:1 by volume) cooled in a dry ice/isopropanol bath was added n-butyllithium (79 mL, 197 mmol, 2.5 M in hexanes) dropwise. After 15 minutes, anhydrous acetone (13.1 mL, 197 mmol) was slowly added. The reaction was kept below -78°C for 8 h and quenched with an aqueous ammonium chloride solution, and the resulting mixture was stirred for 5 min. The reaction was warmed up to room temperature and extracted repeatedly with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*, and the residue was purified via silica gel column chromatography (0-15% ethyl acetate in heptane) to give the title compound (10.75 g, 68.8 mmol) as a yellow oil.

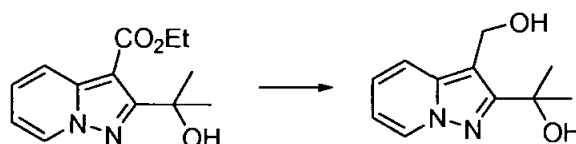
**Step b: preparation of 2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid**

ethyl ester



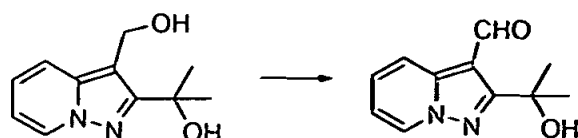
[0191] To a suspension of 1-amino-pyridinium iodide (0.343 g, 1.54 mmol) and potassium carbonate (0.278 g, 2.01 mmol) in 2 mL *N,N*-dimethylformamide was added 4-hydroxy-4-methyl-pent-2-ynoic acid ethyl ester (0.262 g, 1.70 mmol) in 1 mL *N,N*-dimethylformamide dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 24 h under nitrogen atmosphere, poured on to ice and filtered, and the solid was washed with water to provide the crude product as a brown solid. The filtrate was extracted with ethyl acetate and the previously filtered solid was combined with the organic extracts, which was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* and the residue was purified via silica gel column chromatography (0-50% ethyl acetate in heptane) to obtain the product as a yellow solid (0.296 g, 1.19 mmol, 77% yield).

Step c: preparation of 2-(3-hydroxymethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-propan-2-ol



[0192] To a solution of 2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (1.54 g, 6.20 mmol) in tetrahydrofuran (25 mL) at 0°C was added lithium aluminum hydride (0.27 g, 6.88 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 h. The reaction was cooled in an ice bath and 0.27 mL of water, 0.27 mL of 15% aqueous sodium hydroxide and 0.81 mL of water were sequentially added. The mixture was filtered through a plug of Celite, which was washed with methanol. The filtrate and washes were combined and concentrated *in vacuo* to give 1.5 g of the title compound as a yellow oil that was used directly in the next step.

Step d: preparation of 2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbaldehyde



[0193] To a solution of 2-(3-hydroxymethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-propan-2-ol (1.8 g, 7.42 mmol) in tetrahydrofuran (60 mL) under nitrogen atmosphere was added manganese (IV) oxide (5.22 g, 60 mmol) and the mixture was heated to 65°C for 40 h. The mixture was filtered through a Celite pad, which was washed with excess dichloromethane. The filtrates were combined and concentrated *in vacuo* and the residue was purified via silica gel column chromatography (0-40% ethyl acetate in heptane) to give the title compound (1.01 g, 4.95 mmol, 67% yield) as a light yellow solid.

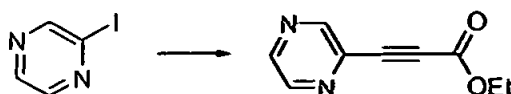
[0194] Following procedures analogous to those described in Example 6 step a, 2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbaldehyde (3.70 g, 18.1 mmol) was converted to 2-[3-(2-methoxy-vinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-propan-2-ol (3.01 g, 13.0 mmol, 72% yield).

[0195] Following procedures analogous to those described in Example 6 Step b, using concentrated hydrochloric acid (0.5 mL, 6 mmol) in lieu of p-toluenesulfonic acid, 2-[3-(2-methoxy-vinyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-propan-2-ol (1.23 g, 5.30 mmol) was converted to 1,1-dimethyl-3,4-dihydro-1H-2-oxa-8a,9-diaza-fluoren-3-ol (0.697 g, 3.19 mmol, 60% yield) as a light yellow solid.

[0196] Following procedures analogous to those described in Examples 4 and 2, 1,1-dimethyl-3,4-dihydro-1H-2-oxa-8a,9-diaza-fluoren-3-ol was converted to (E)-N-hydroxy-3-[4-((S)-1-{2-[2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide (48). LCMS (m/z): 435.2 (M+1).

**Example 59: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(2-pyrazin-2-yl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (49)**

Step a: preparation of pyrazin-2-yl-propynoic acid ethyl ester



[0197] To a dry solution of zinc bromide (6.49 g, 28.8 mmol) in tetrahydrofuran (60 mL) was added triethylamine (16 mL, 115.2 mmol), iodopyrazine (4.95 g, 24 mmol), ethyl propionate (3.66 mL, 36 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (832 mg, 0.72 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at ambient temperature for 16 h, diluted with diethyl ether, washed with saturated aqueous ammonium chloride and saturated aqueous sodium chloride, dried with anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel column chromatography (40% ethyl acetate in heptane) to yield the title compound as an orange oil (2.19 g, 52% yield). LCMS (m/z): 176.97 (M+).

Step b: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(2-pyrazin-2-yl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide

[0198] Following procedures analogous to those described in **Example 58**, (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(2-pyrazin-2-yl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (**49**) was prepared. LCMS (m/z): 455.2202 (M+1).

**Example 60: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(2-pyridin-3-yl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (50)**

[0199] Starting with 3-iodopyridine, (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(2-pyridin-3-yl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (**50**) was prepared following procedures analogous to those described in **Example 69**. LCMS (m/z): 454.2242 (M+1).

**Example 61: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (51)**

[0200] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (1.0 g, 2.7 mmol) was prepared from methanesulfonic acid 2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-ethyl ester (1.06 g, 4.41 mmol).

[0201] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide was prepared (**51**, 0.84 g, 85% yield) as a pale yellow solid. LCMS (m/z): 377.1971 (M+1).

**Example 62: preparation of (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (52)**

[0202] Phosphorous oxychloride (4.01 mL, 43 mmol) was added drop-wise to *N,N*-dimethylformamide (9.96 mL, 129 mmol) at 0°C and the mixture was stirred for 20 min. A solution of 2-*tert*-butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (5.0 g, 28.7 mmol) dissolved in *N,N*-dimethylformamide (30 mL) was added and the resulting mixture was slowly warmed up to room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 2 h then at 40°C for 3 h, and cooled in an ice bath, and 0.5 mL water was added. The reaction mixture was slowly warmed to 40°C and stirred for 20 h. The mixture was poured onto approximately 100 mL ice, neutralized with an aqueous sodium hydroxide (5%) and extracted with dichloromethane. The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*, and the residue was purified via silica gel column chromatography (0-30% ethyl acetate in heptane) to obtain 2-*tert*-butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldehyde (2.4 g, 11.9 mmol, 41% yield) as an off white solid.

[0203] Following procedures analogous to those described in Example 6, 2-*tert*-butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldehyde was converted to (2-*tert*-butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-acetaldehyde.

[0204] Following procedures analogous to those described in Example 3, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.072 g, 0.167 mmol, 18% yield) was prepared from (2-*tert*-butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-acetaldehyde (0.285 g, 0.92 mmol).

[0205] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide was prepared (52, 0.044 g, 0.102 mmol, 61% yield) as a solid. LCMS (*m/z*): 433.3 (*M*+1).

**Example 63: preparation of (E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(2-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl}-acrylamide (53)**

[0206] Following procedures analogous to those described in Example 4, (E)-3-{4-[1-(2-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.46 g,



60

0.95 mmol) was prepared from methanesulfonic acid 2-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl-ethyl ester (1.05 g, 4.37 mmol).

[0207] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(2-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide was prepared (**53**, 0.20 g, 58% yield) as a pale yellow solid. LCMS (m/z): 377.1982 (M+1).

**Example 64: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (54)**

[0208] Following procedures analogous to those described in **Example 6** and use triphenyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl) phosphonium chloride, 2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbaldehyde was converted into 2-methyl-3-[2-(2-trimethylsilanyl-ethoxy)-vinyl]-imidazo[1,2-a]pyridine (96% yield).

[0209] To a solution of 2-methyl-3-[2-(2-trimethylsilanyl-ethoxy)-vinyl]-imidazo[1,2-a]pyridine (1.8 g, 6.56 mmol) in a mixture of acetonitrile and water (1:1 by volume, 16 mL) in a 100 mL plastic bottle was added HF (8 mL, 48% solution in water). The reaction mixture was stirred at room temperature for 96 h and solid sodium bicarbonate was added in batches until the mixture reached pH 6. The mixture was washed twice with ether, basified to pH 8 with solid sodium hydroxide, and extracted three times with dichloromethane. The combined dichloromethane extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give (2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-acetaldehyde (922 mg) as a deep brown semi-solid that was used directly in the next step without further purification.

[0210] Following procedures analogous to those described in **Example 3**, (E)-3-(4-{1-[2-(2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.096 g, 0.246 mmol, 12% yield) was prepared from the (2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-acetaldehyde.

[0211] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide was prepared (**54**, 0.037 g, 0.095 mmol, 43% yield) as a yellow solid. LCMS (m/z): 391.1 (M+1).

**Example 65: preparation of (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (55)**

[0212] Following procedures analogous to those described in Example 6, (3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-acetaldehyde was prepared from 3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde.

[0213] Following procedures analogous to those described in Example 3, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.071 g, 0.165 mmol, 35% yield) was prepared from the above aldehyde (0.1 g, 0.467 mmol) as a yellow oil.

[0214] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide was prepared (55, 0.01 g, 0.021 mmol, 21% yield) as a white solid. LCMS (m/z): 431.2 (M+1).

**Example 66: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(3-methyl-5-phenyl-isoxazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (56)**

[0215] Following procedures analogous to those described in Example 3, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-methyl-5-phenyl-isoxazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.20 g, 0.48 mmol, 22% yield) was prepared from (3-methyl-5-phenyl-isoxazol-4-yl)-acetaldehyde (0.5 g, 2.5 mmol).

[0216] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(3-methyl-5-phenyl-isoxazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide was prepared (56, 0.11 g, 0.26 mmol, 58% yield) as a pale yellow solid. LCMS (m/z): 418.1 (M+1).

**Example 67: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (57)**

[0217] Following procedures analogous to those described in Example 4, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.21 g, 0.05 mmol) was prepared from methanesulfonic acid 2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethyl ester (0.80 g, 0.28 mmol).

61

[0218] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, the title compound was prepared (**57**, 1.5 mg, 6.1% yield). LCMS (m/z): 418.2122 (M+1).

**Example 68: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (58)**

[0219] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (1.2 g, 3.0 mmol) was prepared from methanesulfonic acid 2-(1H-pyrazol-4-yl)-ethyl ester (1.2 g, 4.3 mmol).

[0220] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide was prepared (**58**, 0.52 g, 39% yield). LCMS (m/z): 327.1823 (M+1).

**Example 69: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (59)**

[0221] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, ((E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.54 g, 1.6 mmol) was prepared from methanesulfonic acid 2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl ester (0.52 g, 2.6 mmol).

[0222] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide was prepared (**59**, 0.57 g, 81% yield). 341.1975 (M+1).

**Example 70: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (60)**

[0223] Following procedures analogous to those described in **Example 6**, (1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-acetaldehyde was prepared from 1,3,5-trimethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde.

[0224] Following procedures analogous to those described in **Example 3**, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.41 g, 1.12 mmol) was prepared from the acetaldehyde above (0.35 g, 2.3 mmol, 52% yield).

[0225] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide was prepared (60, 0.09 g, 0.24 mmol, 22% yield) as a pale yellow solid. LCMS (m/z): 369.0 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.73 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J* = 17.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 6.43 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.43-3.23 (m, 2 H), 2.45-2.23 (m, 4 H), 2.18-2.02 (m, 2 H), 1.96 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 1.86-1.73 (m, 2 H), 1.57-1.43 (m, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 162.66, 145.58, 143.62, 137.99, 135.29, 133.26, 127.49, 127.26, 118.26, 113.36, 68.48, 54.44, 52.85, 35.34, 34.62, 22.52, 22.14, 11.32, 8.84; HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M + 1]<sup>+</sup> 369.2291, found 369.2289.

**Example 71: preparation of (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-*tert*-butyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (61)**

[0226] Following procedures analogous to those described in Examples 6, 3, and 2, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-*tert*-butyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (61) was prepared. LCMS (m/z): 411.2761 (M+).

**Example 72: preparation of (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-cyclopropylmethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (62)**

[0227] Following procedures analogous to those described in Example 4, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-cyclopropylmethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.143 g, 0.351 mmol) was prepared from methanesulfonic acid 2-(1-cyclopropylmethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl ester (400 mg, 1.47 mmol, 24% yield) as a yellow oil.

[0228] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-cyclopropylmethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide was prepared (62, 0.078 g, 0.191 mmol, 78% yield) as a brown solid. LCMS (m/z): 409.3 (M+1).

**Example 73: preparation of (E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-pyrazol-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide (63)**

[0229] Following procedures analogous to those described in Example 7, 1-(2-bromo-ethyl)-1H-pyrazole was prepared from 1H-pyrazole.

62

[0230] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-pyrazol-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.27 g, 0.83 mmol) was prepared from 1-(2-bromo-ethyl)-1H-pyrazole (0.3 g, 1.1 mmol).

[0231] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-pyrazol-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide was prepared (**63**, 0.11 g, 44% yield) as a pale yellow solid. LCMS (m/z): 327.1 (M+1).

**Example 74: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (64)**

[0232] Following procedures analogous to those described in **Examples 7, 4, and 2**, (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (**64**) was prepared from 4-methyl-1H-pyrazole. LCMS (m/z): 341.1 (M+1).

**Example 75: preparation of (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-bromo-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (65)**

[0233] Following procedures analogous to those described in **Examples 7, 4, and 2**, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-bromo-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (**65**) was prepared from 4-bromo-pyrazole. LCMS (m/z): 406.8 (M+1).

**Example 76: preparation of (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (66)**

[0234] Following procedures analogous to those described in **Examples 7, 4, and 2**, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (**66**) was prepared from 3,5-dimethyl-pyrazole. LCMS (m/z): 355.0 (M+1).

**Example 77: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(3,4,5-trimethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (67)**

[0235] Following procedures analogous to those described in **Example 7**, 1-(2-bromo-ethyl)-3,4,5-trimethyl-1H-pyrazole was prepared from 3,4,5-trimethyl-1H-pyrazole.

[0236] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,4,5-trimethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.39 g,

1.1 mmol) was prepared from 1-(2-bromo-ethyl)-3,4,5-trimethyl-1H-pyrazole (0.3 g, 1.12 mmol) as a yellow oil.

[0237] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(3,4,5-trimethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide was prepared (67, 0.11 g, 44% yield) as a pale yellow solid. LCMS (m/z): 369.2 (M+1).

**Example 78: preparation of (E)-3-[4-((S)-1-{2-[3-(2,2-dimethyl-propyl)-5-hydroxy-4-methyl-pyrazol-1-yl]-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (68)**

[0238] Following procedures analogous to those described in Example 4, methanesulfonic acid 5-(2,2-dimethyl-propyl)-1-(2-{(S)-2-[4-((E)-3-methoxy-buta-1,3-dienyl)-phenyl]-pyrrolidin-1-yl}-ethyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl ester (0.69 g, 1.38 mmol) was prepared from methanesulfonic acid 2-[5-(2,2-dimethyl-propyl)-3-methanesulfonyloxy-4-methyl-pyrazol-1-yl]-ethyl ester (0.62 g, 1.7 mmol).

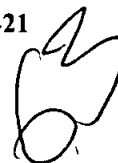
[0239] Following procedures analogous to those described in Example 2, after preparative HPLC purification (0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile and water), (E)-3-[4-((S)-1-{2-[3-(2,2-dimethyl-propyl)-5-hydroxy-4-methyl-pyrazol-1-yl]-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide was obtained (68, 0.31 g, 43% yield). LC-MS (m/z): 427.2711 (M+1).

**Example 79: preparation of (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-bromo-3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (69)**

[0240] Following procedures analogous to those described in Examples 7, 4, and 2, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-bromo-3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (69) was prepared from 4-bromo-3,5-dimethyl-pyrazole. LCMS (m/z): 434.8 (M+1).

**Example 80: preparation of (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-bromo-3-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (70)**

[0241] Following procedures analogous to those described in Example 4, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-bromo-3-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.69 g, 1.7 mmol) was prepared from 4-bromo-1-(2-bromo-ethyl)-3-methyl-1H-pyrazole (0.69 g, 1.9 mmol).



[0242] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-3-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide was prepared (**70**, 0.57 g, 91% yield). LCMS (m/z): 420.1048 (M+1).

**Example 81: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (71)**

[0243] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.81 g, 2.4 mmol) was prepared from 1-(2-bromo-ethyl)-3-methyl-1H-pyrazole (0.65 g, 3.4 mmol).

[0244] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide was prepared (**71**, 0.63 g, 87% yield). LCMS (m/z): 341.1987 (M+1).

**Example 82: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(5-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (72)**

[0245] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.54 g, 1.6 mmol) was prepared from 1-(2-bromo-ethyl)-5-methyl-1H-pyrazole (0.52 g, 2.6 mmol).

[0246] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(5-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide was prepared (**72**, 0.57 g, 81% yield). LCMS (m/z): 341.1976 (M+1).

**Example 83: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (73)**

[0247] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.77 g, 2.3 mmol) was prepared from 1-(2-bromo-ethyl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole (0.50 g, 2.6 mmol).

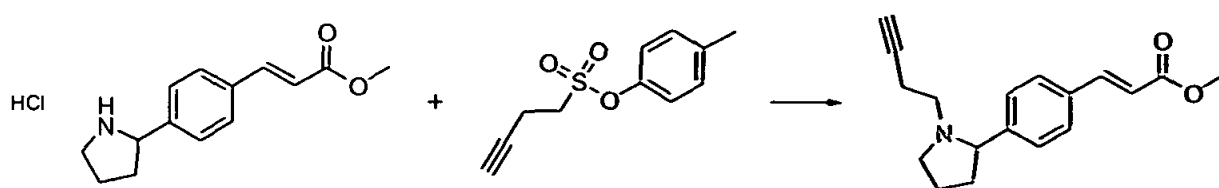
[0248] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide was prepared (**73**, 0.62 g, 89% yield). LCMS (m/z): 395.1703 (M+1).

**Example 84: preparation of (E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide (74)**

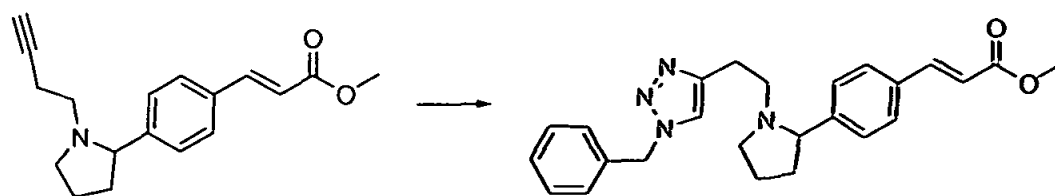
[0249] Following procedures analogous to those described in Example 4, where potassium carbonate was replaced with cesium carbonate and 0.5 equivalent of tetrabutyl-ammonium bromide, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.16 g, 0.49 mmol) was prepared from 1-(2-chloro-ethyl)-1H-imidazole hydrochloride salt (0.30 g, 1.8 mmol).

[0250] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide was prepared (74, 0.011 g, 6.3% yield). LCMS (m/z): 327.1821 (M+1).

**Example 85: typical procedure for synthesis of triazole analogs**



[0251] A mixture of (E)-3-(4-(1-(2-chloroethyl)pyrrolidin-2-yl)phenyl)acrylic acid methyl ester (5.52 g, 20.6 mmol), 3-butynyl p-toluenesulfonate (4.55 mL, 24.7 mmol) and potassium carbonate (5.98 g, 43.3 mmol) in acetonitrile (15 mL) was heated at 65°C for 9 h. After cooled to room temperature, the reaction mixture was filtered, concentrated, and purified via silica gel column chromatography, and the residue was recrystallized from heptane to provide (E)-3-(4-(1-(3-butynyl)pyrrolidin-2-yl)phenyl)acrylic acid methyl ester (3.68 g, 63% yield). LCMS (m/z): 284.2 (M+1).



[0252] To a suspension of (E)-3-(4-(1-(3-butynyl)pyrrolidin-2-yl)phenyl)acrylic acid methyl ester (50 mg, 0.176 mmol) and benzyl azide (23.5 mg, 0.176 mmol) in a mixture of water (0.7 mL) and *tert*-butanol (0.7 mL) were added a solution of sodium ascorbate (1 M in water,



6A

18  $\mu$ L) and copper sulfate pentahydrate (4.4 mg). The resulting mixture was stirred vigorously for 16 h, diluted with water, cooled to 0°C, and filtered, and the solid was washed with cold water and dried *in vacuo* to give (E)-3-(4-{1-[2-(1-benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (53 mg, 72% yield). LCMS (m/z): 417.2 (M+1).

**Example 86: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(1-methyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (75)**

[0253] Following procedures analogous to those described in **Examples 85** and **2**, (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(1-methyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (**75**) was prepared from azidomethane and (E)-3-[4-(1-but-3-ynyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester. LCMS (m/z): 342.4 (M+1).

**Example 87: preparation of (E)-3-[4-{((S)-1-[2-(1-(2-benzyloxy-ethyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]N-hydroxy-acrylamide (76)**

[0254] Following procedures analogous to those described in **Examples 85** and **2**, (E)-3-[4-{((S)-1-[2-(1-(2-benzyloxy-ethyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (**76**) was prepared from (2-azido-ethoxymethyl)-benzene and (E)-3-[4-(1-but-3-ynyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester. LCMS (m/z): 462.5 (M+1).

**Example 88: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(1-trimethylsilanylmethyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (77)**

[0255] Following procedures analogous to those described in **Examples 85** and **2**, (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(1-trimethylsilanylmethyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (**77**) was prepared from azidomethyl-trimethyl-silane and (E)-3-[4-(1-but-3-ynyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester. LCMS (m/z): 414.3 (M+1).

**Example 89: preparation of (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (78)**

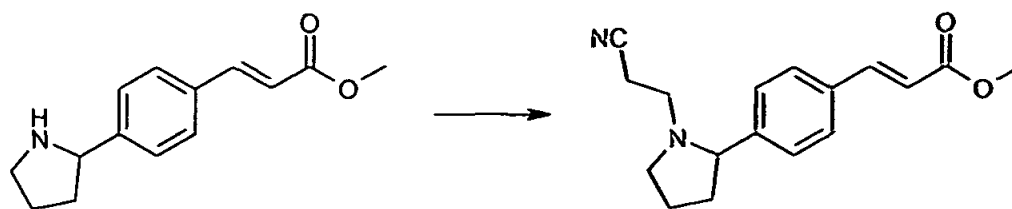
[0256] Following procedures analogous to those described in **Examples 85** and **2**, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (**78**) was prepared from azidomethyl-benzene and (E)-3-[4-(1-but-3-ynyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester. LCMS (m/z): 418.5 (M+1).

**Example 90: preparation of (E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4-Amino-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (79)**

[0257] Following procedures analogous to those described in Examples 85 and 2, (E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4-Amino-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (79) was prepared from 4-azido-phenylamine and (E)-3-[4-(1-but-3-ynyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester. LCMS (m/z): 419.2 (M+1).

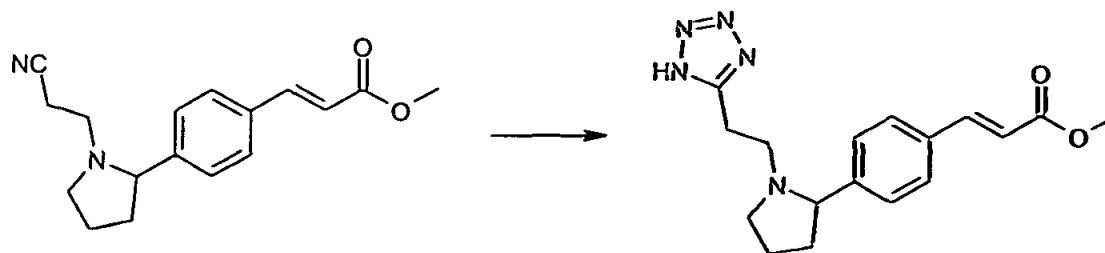
**Example 91: typical procedure for synthesis of tetrazole analogs:**

Step a: preparation of (E)-3-{4-[1-(2-cyano-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester



[0258] A mixture of (E)-3-(4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester (1.0 g, 4.3 mmol), acrylonitrile (1.1 g, 22 mmol) and silica gel (4 g, grade 62 60-200 mesh 150 Å) was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was purified via silica gel column chromatography to give (E)-3-{4-[1-(2-cyano-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (1.2 g, 98%) as a colorless oil. LCMS (m/z): 285.1 (M+1).

Step b: preparation of (E)-3-(4-{1-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester



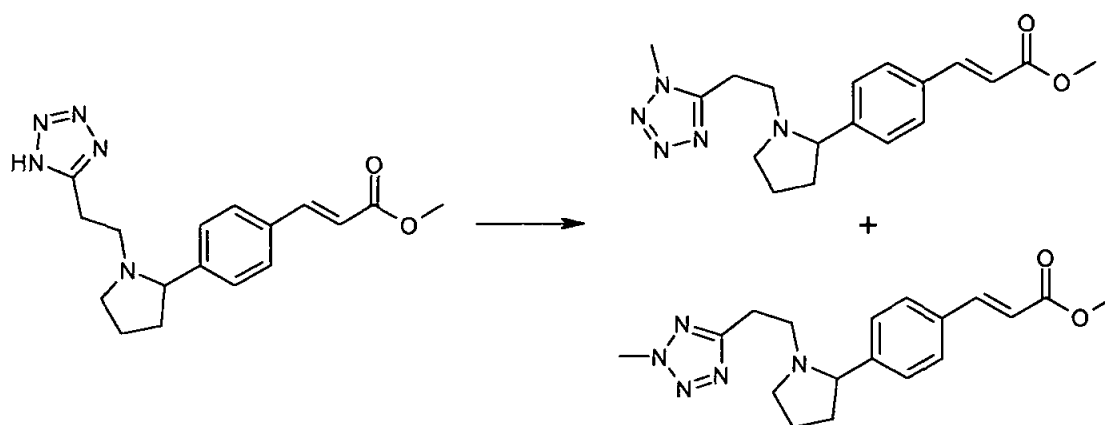
[0259] To a solution of (E)-3-{4-[1-(2-cyano-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (1.0 g, 3.5 mmol) in xylene (35 mL) was added azidotrimethyltin (1.09 g, 5.30 mmol) and the reaction solution was stirred at 130°C for 16 h. The solvent was removed

under reduced pressure and the residue was dissolved in an aqueous sodium hydroxide solution, washed with ethyl acetate, and neutralized with 1 N hydrochloride. A yellow oil was separated from the aqueous layer which was extracted with methylene chloride:ethanol (4:1) several times. The organic layers were combined with the yellow oil, dried over sodium sulfate, filtrated and concentrated *in vacuo* to give 1.6 g of a yellow oil, which was used to the next step without further purification. LCMS (m/z): 328.0 (M+1).

**Example 92: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (80)**

[0260] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-3-(4-{1-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (100 mg) was converted to (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (**80**, 76 mg, 76% yield). LCMS (m/z): 329.1721 (M+1)

**Example 93: typical procedure for alkylation of tetrazoles**



[0261] To a solution of (E)-3-(4-{1-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (1.0 g, 2.1 mmol) in dimethylformamide (5 mL) was added iodomethane (1.91 mL, 30.6 mmol) and sodium hydroxide (1.64 g, 30.7 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 2 h, ice water was added, and the resulting mixture was extracted several times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel column chromatography to give (E)-3-(4-{1-[2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl

ester (0.15 g, 21%, LCMS (m/z): 342.1 (M+1)) and (E)-3-(4-{1-[2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.20 g, 27%, LCMS (m/z): 342.1 (M+1)).

**Example 94: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (81)**

[0262] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-(4-{1-[2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (130 mg) was converted to (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (81, 77 mg, 59% yield). LCMS (m/z): 343.1881 (M+1).

**Example 95: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (82)**

[0263] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-(4-{1-[2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylic acid methyl ester (140 mg) was converted to (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (82, 61 mg, 43% yield). LCMS (m/z): 343.1886 (M+1).

**Example 96: preparation of (E)-N-hydroxy-3-[4-(1-{2-[3-phenyl-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide (83)**

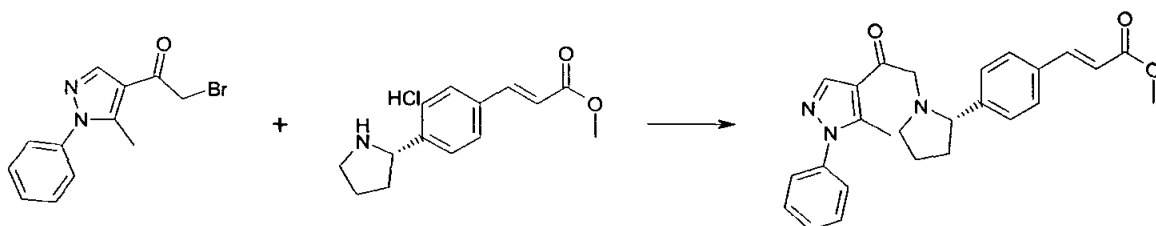
[0264] Following procedures analogous to those described in Example 6, [3-phenyl-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-acetaldehyde (0.57 g) was prepared from 3-phenyl-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde.

[0265] Following procedures analogous to those described in Example 3, (E)-3-[4-(1-{2-[3-phenyl-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (0.49 g, 0.9 mmol, 69% yield) was prepared from [3-phenyl-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-acetaldehyde (0.35 g, 1.31 mmol).

[0266] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-N-hydroxy-3-[4-(1-{2-[3-phenyl-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide was prepared (83, 0.14 g, 0.25 mmol) as a brown solid. LCMS (m/z): 547.1 (M+1).

66

**Example 97: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-[(Z)-hydroxyimino]-2-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (84)**



[0267] To a stirred solution of (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester (45 mg, 0.17 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (1 mL) was added triethylamine (0.074 mL, 0.537 mmol) and 2-bromo-1-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethanone (50 mg, 0.179 mmol). Water was added and the resulting material was extracted repeatedly with dichloromethane. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*, and the residue was purified via basic alumina chromatography (0-20% methanol in dichloromethane) to yield the title compound (65% yield) as a yellow oil.

[0268] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-[(Z)-hydroxyimino]-2-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (**84**) was prepared. LCMS (*m/z*): 446.1 (*M*+1).

**Example 98: preparation of (E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-piperidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide (85)**

[0269] Following procedures analogous to those described in **Example 3**, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-piperidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.086 g, 0.221 mmol) was prepared from pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-acetaldehyde and (E)-3-((S)-4-piperidin-2-yl-phenyl)acrylic acid methyl ester in 47% yield.

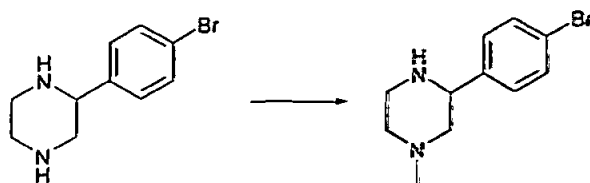
[0270] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-piperidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide was prepared (**85**, 0.04 g, 0.102 mmol, 68% yield) as a yellow solid. LCMS (*m/z*): 391.2 (*M*+1).

**Example 99: preparation of (E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-azepan-2-yl]-phenyl}-acrylamide (86)**

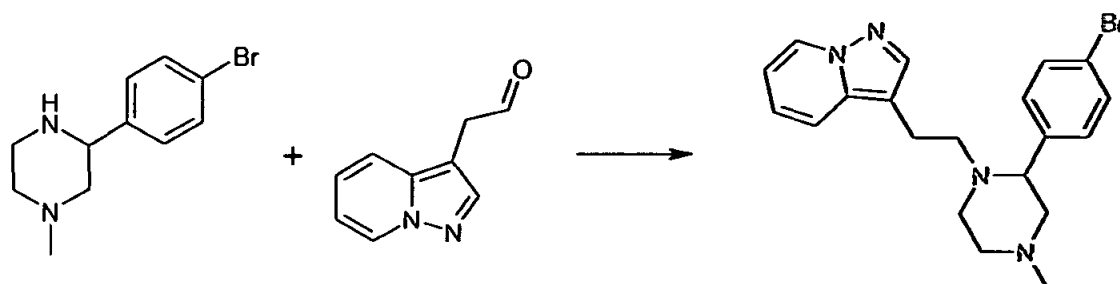
[0271] Following procedures analogous to those described in Example 3, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-azepan-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.042 g, 0.104 mmol) was prepared from pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-acetaldehyde and (E)-3-[(S)-4-azepan-2-yl-phenyl]-acrylic acid methyl ester as a yellow oil in 22% yield.

[0272] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-azepan-2-yl]-phenyl}-acrylamide was prepared (86, 0.021 g, 0.052 mmol, 50% yield) as a yellow solid. LCMS ( $m/z$ ): 405.2( $M+1$ ).

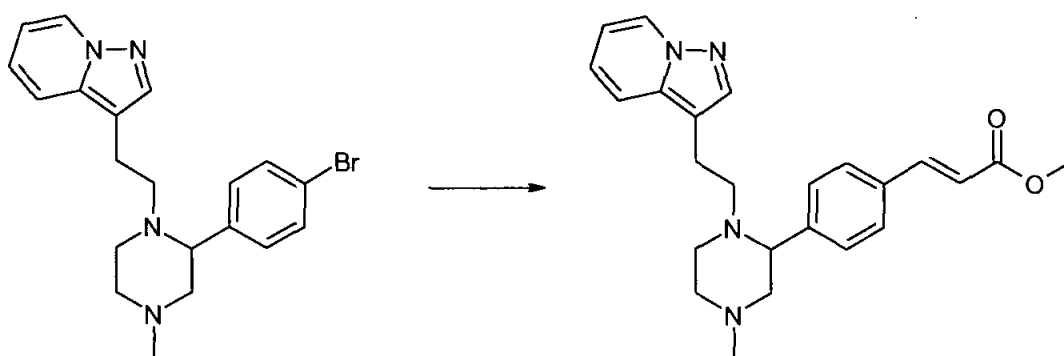
**Example 100: typical procedure for synthesis of phenyl-piperazine analogs**



[0273] To a cooled (0°C) solution of 2-(4-bromophenyl)piperazine (4.07 g, 16.0 mmol) and triethylamine (17 mL, 122 mmol) in acetone (50 mL) was added a solution of methyl iodide (1.4 mL, 22 mmol) in acetone (20 mL) over 50 min and the reaction mixture was stirred at 0°C for 15 minutes, warmed to room temperature, and stirred for 16 h. The reaction mixture was slowly treated with saturated ammonium chloride (150 mL) and extracted with ethyl acetate (200 mL x 3). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification via flash silica gel column chromatography (heptane/ethyl acetate) gave 3-(4-bromo-phenyl)-1-methyl-piperazine (1.89 g, 46% yield). LCMS ( $m/z$ ): 257.00 ( $M+1$ ).



[0274] To a solution of 3-(4-bromo-phenyl)-1-methyl-piperazine (1.0 g, 3.92 mmol), pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-acetaldehyde (753 mg, 4.70 mmol) and acetic acid (1.2 mg) in tetrahydrofuran (15 mL) was added sodium triacetoxyborohydride (1.92 g, 8.62 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with a saturated aqueous sodium bicarbonate solution, a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification via flash silica gel column chromatography (heptane/ethyl acetate) gave 3-{2-[2-(4-bromo-phenyl)-4-methyl-piperazin-1-yl]-ethyl}-pyrazolo[1,5-a]pyridine (786 mg, 50% yield). LCMS (m/z): 401.00 (M+1).



[0275] A mixture of 3-{2-[2-(4-bromo-phenyl)-4-methyl-piperazin-1-yl]-ethyl}-pyrazolo[1,5-a]pyridine (1.0 g, 2.49 mmol), methyl acrylate (0.458 mL, 4.98 mmol), N-methyldicyclohexylamine (584 mg, 2.99 mmol), tri-(*tert*-butyl)phosphine-tetrafluoroborate (28.9 mg, 0.0997 mmol) and Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22.8 mg, 0.02 mmol) in 1,4-dioxane (10 mL) was flushed with nitrogen and heated at 100°C for 1 h and at 135°C for 1 h under microwave irradiation. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through Celite pad, and concentrated *in vacuo*. Purification via flash silica gel column chromatography (heptane/ethyl acetate) gave (E)-3-{4-[4-methyl-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-piperazin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.978 g, 97% yield). LCMS (m/z): 405.30 (M+1).

**Example 101: preparation of 3-[4-((E)-2-hydroxycarbamoyl-vinyl)-phenyl]-4-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (87)**

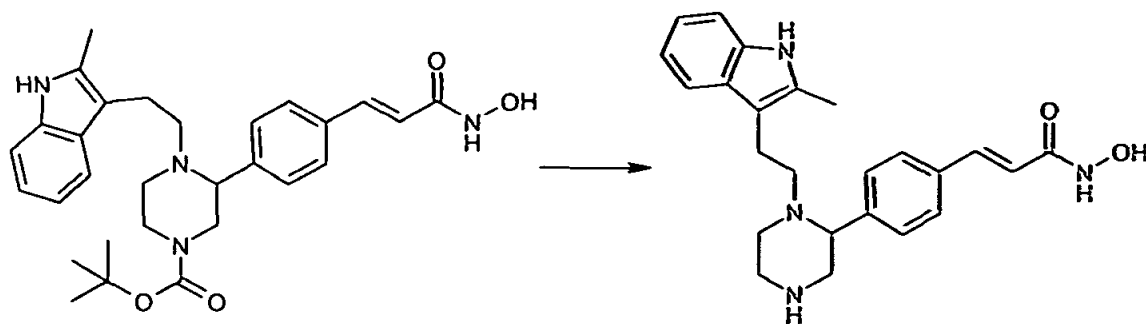
[0276] Following procedures analogous to those described in Example 100, 3-[4-((E)-2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl]-4-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester was prepared. LCMS (*m/z*): 504.32 (*M*+1).

[0277] Following procedures analogous to those described in Example 2, 3-[4-((E)-2-hydroxycarbamoyl-vinyl)-phenyl]-4-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (87, 65 mg, 57%) was prepared from 3-[4-((E)-2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl]-4-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (113 mg). LCMS (*m/z*): 505.3 (*M*+1).

**Example 102: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{4-methyl-1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (88)**

[0278] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-N-hydroxy-3-(4-{4-methyl-1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (88, 51 mg, 65%) was prepared from (E)-3-{4-[4-methyl-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-piperazin-2-yl}-phenyl}-acrylic acid methyl ester (78 mg). LCMS (*m/z*): 419.3 (*M*+1).

**Example 103: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (89)**



[0279] A solution of 3-[4-((E)-2-hydroxycarbamoyl-vinyl)-phenyl]-4-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (55.8 mg, 0.111 mmol) in dioxane (5 mL) was treated with a solution of hydrochloric acid in dioxane (0.03 mL, 4 M) and the resulting mixture was stirred at room temperature. A brown precipitate was collected and dissolved in water. The aqueous solution was washed with diethyl ether and concentrated to give



(E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2-yl}-phenyl)-acrylamide (**89**, 49 mg, 99% yield). LCMS (m/z): 405.1 (M+1).

**Example 104: preparation of (E)-N-hydroxy-3-{4-[4-methyl-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-piperazin-2-yl]-phenyl}-acrylamide (**90**)**

[0280] Following procedures analogous to those described in **Example 100**, (E)-3-{4-[4-methyl-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-piperazin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester was prepared. LCMS (m/z): 405.23 (M+1).

[0281] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-{4-[4-methyl-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-piperazin-2-yl]-phenyl}-acrylamide (**90**, 32 mg, 65%) was prepared from (E)-3-{4-[4-methyl-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-piperazin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (50 mg). LCMS (m/z): 406.22 (M+1).

**Example 105: preparation of (E)-3-{3-fluoro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide (**91**)**

[0282] Following procedures analogous to those described in **Example 3**, (E)-3-{3-fluoro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.07 g, 0.178 mmol, 18% yield) was prepared from pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-acetaldehyde and (E)-3-((S)-3-fluoro-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester as a yellow oil.

[0283] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-3-{3-fluoro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide was prepared (**91**, 0.029 g, 0.074 mmol, 66% yield) as a solid. LCMS (m/z): 394.9(M+1).

**Example 106: preparation of (E)-3-{3-chloro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide (**92**)**

[0284] Following procedures analogous to those described in **Example 3**, (E)-3-{3-chloro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.045 g, 0.083 mmol) was prepared from pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-acetaldehyde and (E)-3-((S)-3-chloro-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester as a yellow oil in 18% yield.

[0285] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-{3-chloro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide was prepared (92, 0.033 g, 0.08 mmol, 73% yield) as an off-white solid. LCMS (m/z): 411.1 (M+1).

**Example 107: preparation of (E)-3-{2-fluoro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide (93)**

[0286] Following procedures analogous to those described in Example 3, (E)-3-{2-fluoro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.123 g, 0.313 mmol, 26% yield) was prepared from pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-acetaldehyde and (E)-3-((S)-2-fluoro-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester as a yellow oil.

[0287] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-{2-fluoro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide was prepared (93, 0.073 g, 0.198 mmol, 63% yield) as a yellow solid. LCMS (m/z): 395.0 (M+1).

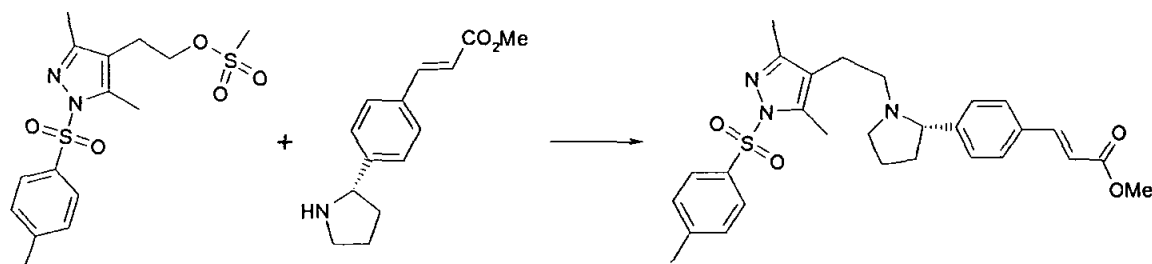
**Example 108: preparation of (E)-3-{3,5-difluoro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide (94)**

[0288] Following procedures analogous to those described in Example 3, (E)-3-{3,5-difluoro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.082 g, 0.199 mmol) was prepared from pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-acetaldehyde and (E)-3-((S)-3,5-difluoro-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester as a colorless solid in 24% yield.

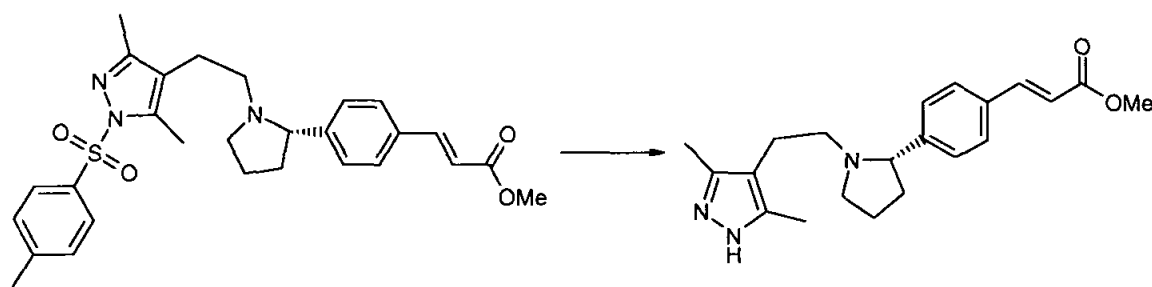
[0289] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-{3,5-difluoro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide was prepared (94, 0.055 g, 0.133 mmol, 57% yield) as a yellow solid. LCMS (m/z): 413.0 (M+1).

61

**Example 109: preparation of (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (95)**



[0290] To a mixture of methanesulfonic acid 2-[3,5-dimethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl ester (600 mg, 1.61 mmol) and (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester (317 mg, 1.37 mmol) in 10 mL acetonitrile-*N,N*-dimethylacetamide (3:1 v/v) was added potassium carbonate (334 mg, 2.42 mmol). The mixture was subjected to microwave irradiation for 15 minutes and the crude mixture was filtered through a plug of Celite, which was washed with dichloromethane. The combined filtrates were partially concentrated and partitioned between ethyl acetate and aqueous ammonium chloride solution. The organic layer was washed three times with the same salt solution, which was back extracted once. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil, which was purified via silica gel column chromatography (0-50% ethyl acetate in heptane) to give ((E)-3-[4-((S)-1-{2-[3,5-dimethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (423 mg, 0.833 mmol, 52% yield) as a colorless solid.



[0291] To a solution of (E)-3-[4-((S)-1-{2-[3,5-dimethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (200 mg, 0.394 mmol) in methanol (10 mL) was added sodium methoxide in methanol (25 wt%, 1.0 mL). The mixture was subjected to microwave irradiation for 10 minutes, neutralized with 1 N HCl, and

concentrated *in vacuo*. The remaining aqueous layer was extracted with ethyl acetate and dichloromethane, and the organic extracts were combined, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester as a yellow crude oil (126 mg) that was directly used in the next step.

[0292] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide was prepared (95, 26 mg, 0.073 mmol, 30% yield) as off-white solid. LCMS (*m/z*): 355.3 (*M*+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.82 (br. s., 1 H), 10.73 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 7.44 (m, 3 H), 7.29 (d, *J*=7.5 Hz, 2 H), 6.42 (d, *J*=16.1 Hz, 1 H), 3.36 (m, 4 H), 2.41 (m, 2 H), 2.30 (m, 2 H), 2.09 (m, 2 H), 1.94 (s, 6 H), 1.81 (m, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 162.72, 145.58, 138.10, 133.26, 127.49, 127.31, 118.23, 112.32, 68.52, 54.39, 52.87, 34.63, 22.12. HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [*M* + 1]<sup>+</sup> 355.2134, found 355.2128.

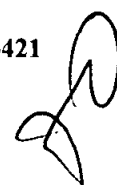
**Example 110: preparation of (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (96)**

[0293] Following procedures analogous to those described in Example 4, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (37 mg, 0.102 mmol, 61% yield) was prepared from methanesulfonic acid 2-(1-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl ester (53 mg, 0.194 mmol, 90% pure) as a yellow oil.

[0294] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide was prepared (96, 42 mg, 0.110 mmol, 65% yield) as a light yellow solid. LCMS (*m/z*): 383.3 (*M*+1).

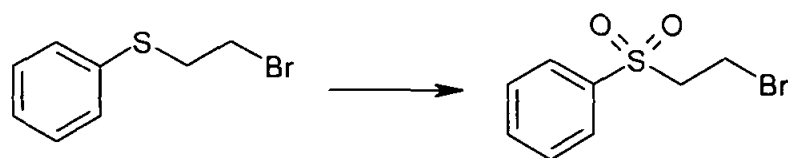
**Example 111: preparation of (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-butyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (97)**

[0295] Following procedures analogous to those described in Example 4, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-butyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (78 mg, 0.190 mmol) was prepared from methanesulfonic acid 2-(1-butyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl ester (206 mg, 0.751 mmol, 25% yield) as a yellow oil.



[0296] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-butyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide was prepared (**97**, 73 mg, 0.178 mmol, 74% yield) as a white solid. LCMS (m/z): 411.4 (M+1).

**Example 112: preparation of (E)-3-{4-[(S)-1-(2-benzenesulfonyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide (**98**)**

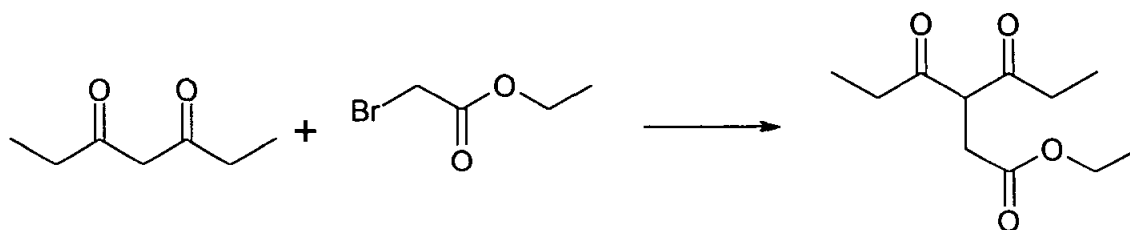


[0297] A mixture of (2-bromo-ethylsulfanyl)-benzene (273 mg, 1.26 mmol) and 3-chlorobenzenecarboperoxoic acid (650 mg, 3.77 mmol) in methylene chloride (5 mL) were stirred at room temperature for 16 h. A saturated sodium sulfite solution was added and the mixture was extracted with methylene chloride. The organic layers were washed by saturated sodium bicarbonate solution, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo* to provide (2-bromo-ethanesulfonyl)-benzene (0.24 g, 76%).

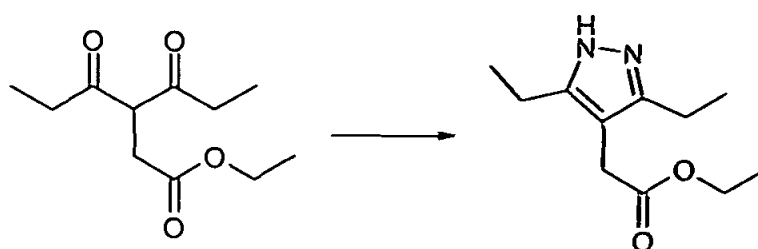
[0298] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-benzenesulfonyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylic acid methyl ester (0.31 g, 0.78 mmol, 90% yield) was prepared from (2-bromo-ethanesulfonyl)-benzene (0.20 g, 0.87 mmol).

[0299] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-benzenesulfonyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide was prepared (**98**, 0.17 g, 0.42 mmol, 56% yield) as a white solid. LCMS (m/z): 401.1530 (M+1).

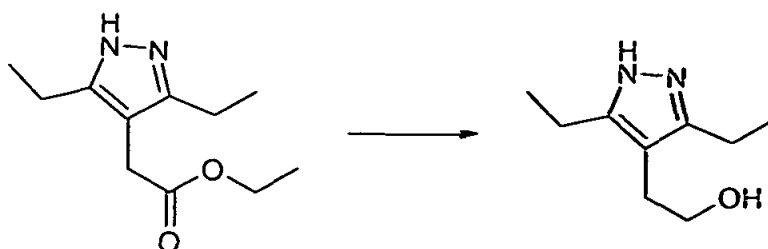
**Example 113: preparation of (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-diethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (**99**)**



[0300] To a suspension of sodium hydride (5.2 g, 130 mmol, 60% in mineral oil) in tetrahydrofuran (100 mL) at 0°C was added dropwise a solution of heptane-3,5-dione (16.6 g, 130 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL). After 15 minutes, bromo-acetic acid ethyl ester (14.4 mL, 130 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The reaction mixture was poured into an aqueous ammonium chloride solution and extracted several times with ethyl acetate. The combined ethyl acetate layers were washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (0-30% ethyl acetate in heptane) to obtain 4-oxo-3-propionyl-hexanoic acid ethyl ester (19 g, 68%) as yellow oil.

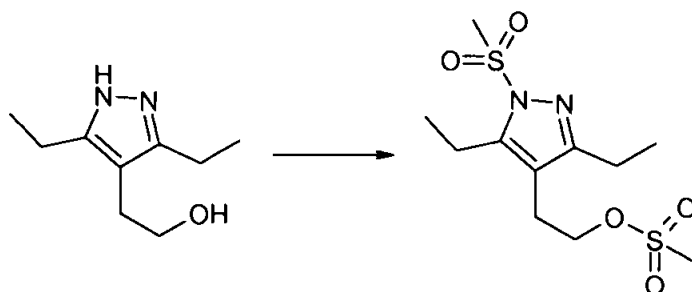


[0301] A mixture of 4-oxo-3-propionyl-hexanoic acid ethyl ester (15 g, 70 mmol) and hydrazine hydrate (3.5 mL, 71 mmol) in absolute ethanol (150 mL) was refluxed for 16 h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (methanol in methylene chloride) to provide (3,5-diethyl-1H-pyrazol-4-yl)-acetic acid ethyl ester as yellow oil (11 g, 51 mmol).



[0302] Lithium aluminum hydride (190 mg, 4.8 mmol) was added slowly to tetrahydrofuran (10 mL) under 0°C. (3,5-Diethyl-1H-pyrazol-4-yl)-acetic acid ethyl ester (1.0 g, 4.8 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) was slowly added under nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to slowly warm to room temperature and stirred for 16 h. After the reaction was cooled at 0°C,

water (0.3 mL) was added slowly and the reaction was stirred for 30 minutes, filtered through a short silica gel column, which was rinsed with ethyl acetate followed by 20% methanol/methylene chloride. The solution was concentrated *in vacuo* to provide 2-(3,5-diethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethanol (0.8 g, 100% yield).



[0303] To a solution of 2-(3,5-diethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethanol (0.8 g, 4.8 mmol) in methylene chloride (20 mL) was added methanesulfonyl chloride (0.92 mL, 12 mmol) and triethylamine (2.0 mL, 14 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 16 h and was loaded directly on to a silica gel column and eluted (methylene chloride/heptane followed by ethyl acetate/methylene chloride) to provide methanesulfonic acid 2-(3,5-diethyl-1-methanesulfonyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl ester (940 mg, 41% yield).

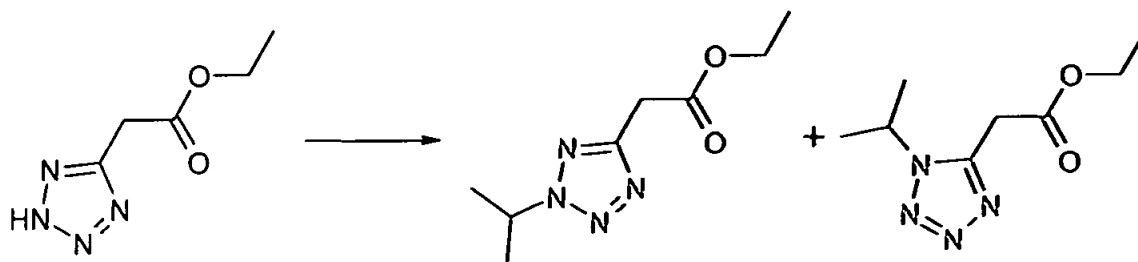
[0304] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, ((E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-diethyl-1-methanesulfonyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (0.18 g, 0.31 mmol) was prepared from methanesulfonic acid 2-(3,5-diethyl-1-methanesulfonyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl ester (940 mg, 1.94 mmol) in 16% yield.

[0305] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-diethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide was obtained (**99**, 55 mg, 0.14 mmol, 46% yield) as a white solid. LCMS (*m/z*): 383.2 (*M*+1).

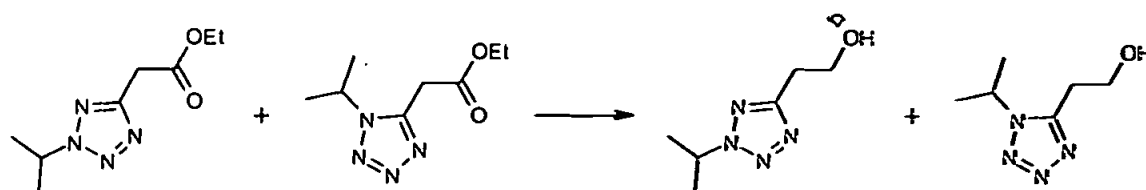
**Example 114: preparation of (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-*tert*-butyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (**100**)**

[0306] Following procedures analogous to those described in **Examples 113** and **2**, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-*tert*-butyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (**100**) was prepared. LCMS (*m/z*): 397.3 (*M*+1).

**Example 115: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (101)**

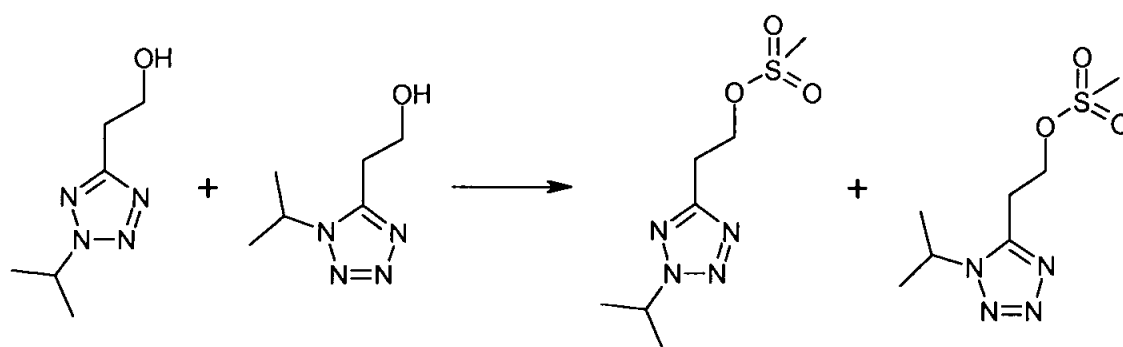


[0307] To a solution of (2H-tetrazol-5-yl)-acetic acid ethyl ester (2.0 g, 13 mmol) in dimethylformamide (5 mL) was added 2-iodo-propane (11 g, 64 mmol) and sodium hydroxide (2.6 g, 64 mmol) and the solution was stirred at room temperature for 2 h. Ice water was added and the solution was extracted several times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel column chromatography to provide a mixture of (2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-acetic acid ethyl ester and (1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-acetic acid ethyl ester (2 g, 79% yield).



[0308] Lithium aluminum hydride (2.1 g, 10 mmol) was added slowly to tetrahydrofuran (30 mL) at 0°C and a mixture of (2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-acetic acid ethyl ester and (1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-acetic acid ethyl ester (2 g, 10 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was added under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 h. After the resulting mixture was cooled at 0°C, water (0.3 mL) was added slowly, and the reaction was stirred for 30 minutes and filtered through a short silica gel column, which was rinsed with ethyl acetate followed by 20% methanol/methylene chloride. The solution was concentrated *in vacuo* to provide 2-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethanol and 2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethanol (1.5 g, 95% yield).





[0309] To a mixture of 2-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethanol and 2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethanol (1.5 g, 9.6 mmol) in methylene chloride (40 mL) was added methanesulfonyl chloride (0.82 mL, 11 mmol) and triethylamine (2.67 mL, 19.2 mmol). The solution was stirred at room temperature for 6 h, loaded on to a silica gel column, and eluted using methylene chloride/heptane followed by ethyl acetate/methylene chloride to provide methanesulfonic acid 2-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl ester (370 mg, 17% yield) and methanesulfonic acid 2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethyl ester (80 mg, 4% yield).

[0310] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester (0.20 g, 0.85 mmol, 88% yield) was prepared from methanesulfonic acid 2-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl ester (0.36 g, 0.75 mmol).

[0311] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide was prepared (**101**, 0.19 g, 0.38 mmol, 54% yield) as a white solid. LCMS (m/z): 371.2180 (M+1).

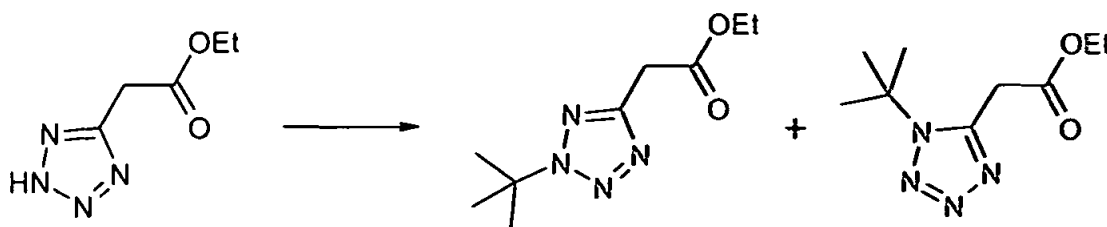
**Example 116: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (**102**)**

[0312] Following procedures analogous to those described in **Examples 115, 4, and 2**, (E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (**102**) was prepared from (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester and 2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethyl ester. LCMS (m/z): 371.2183 (M+1).

**Example 117: preparation of (E)-N-hydroxy-3-[4-(1-{2-[2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide (103)**

[0313] Following procedures analogous to those described in Examples 115, 4, and 2, (E)-N-hydroxy-3-[4-(1-{2-[2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide (103) was prepared from (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester and 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propane. LCMS (m/z): 425.1912 (M+1).

**Example 118: preparation of (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (104)**



[0314] To a solution of (2H-tetrazol-5-yl)-acetic acid ethyl ester (2.0 g, 13 mmol) in 2-methyl-propan-2-ol (2.6 mL) and trifluoroacetic acid (6 mL) was added concentrated sulfuric acid (0.35 mL, 6.4 mmol) and the reaction was stirred at room temperature for 12 h. Ethyl acetate was added and the solution was neutralized by addition of an aqueous sodium hydroxide solution (2 N). The solution was extracted several times with ethyl acetate, and the organic layers were combined, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel column chromatography to provide (2-*tert*-butyl-2H-tetrazol-5-yl)-acetic acid ethyl ester (2.0 g, 52% yield).

[0315] Following procedures analogous to those described in Examples 3 and 2, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (104) was prepared from (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester and (2-*tert*-butyl-2H-tetrazol-5-yl)-acetic acid ethyl ester. LCMS (m/z): 385.2334 (M+1).

**Example 119: preparation of (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-cyclobutyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (105)**

[0316] Following procedures analogous to those described in Examples 115, 4, and 2, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-cyclobutyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-

acrylamide (**105**) was prepared from (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester and bromo-cyclobutane. LCMS (m/z): 383.2200 (M+1).

**Example 120: preparation of (E)-N-hydroxy-3-[4-((S)-1-{2-[2-(4-nitro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide (**106**)**

[0317] Following procedures analogous to those described in **Examples 115, 4, and 2**, (E)-N-hydroxy-3-[4-((S)-1-{2-[2-(4-nitro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide (**106**) was prepared from (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester and 1-fluoro-4-nitro-benzene. LCMS (m/z): 450.1881 (M+1).

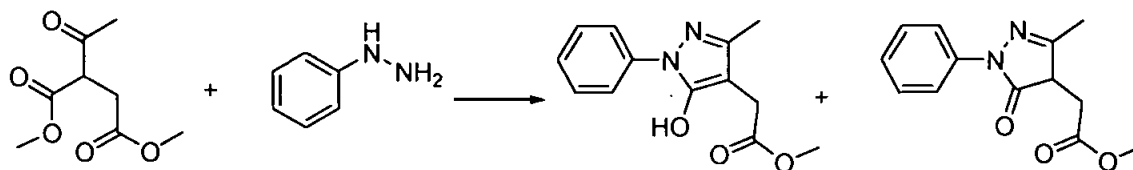
**Example 121: preparation of (E)-N-hydroxy-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4-nitro-phenyl)-1H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide (**107**)**

[0318] Following procedures analogous to those described in **Examples 115, 4, and 2**, (E)-N-hydroxy-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4-nitro-phenyl)-1H-tetrazol-5-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide (**107**) was prepared from (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester and 1-fluoro-4-nitro-benzene. LCMS (m/z): 450.1891 (M+1).

**Example 122: preparation of (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(5-*tert*-butyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (**108**)**

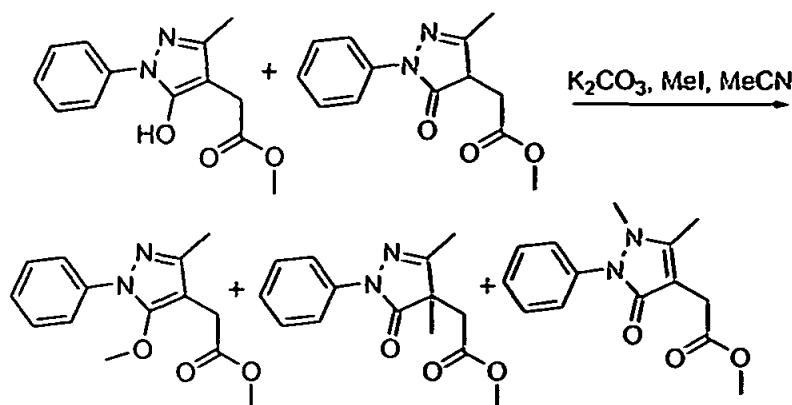
[0319] Following procedures analogous to those described in **Examples 4 and 2**, (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(5-*tert*-butyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (**108**) was prepared from (E)-3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester.

**Example 123: preparation of (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (**116**)**

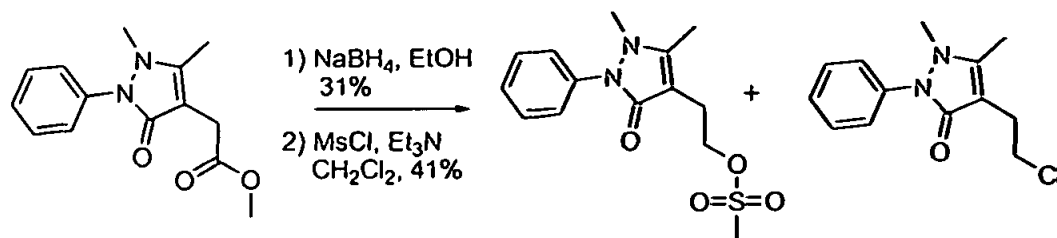


[0320] Phenylhydrazine (5.2 mL, 50 mmol) was added to a solution of dimethyl acetylsuccinate (8.1 mL, 50 mmol) in toluene (80 mL) and the mixture was heated to reflux using a Dean-Stark water separation apparatus for 8 h. The solid formed upon cooling was

collected and rinsed with hexane to give a mixture of isomers (5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-acetic acid methyl ester and (3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-acetic acid methyl ester in 91% yield (11.7 g). LCMS 247.2 (M+1).



[0321] A mixture of (5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-acetic acid methyl ester and (3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-acetic acid methyl ester (678 mg, 2.75 mmol),  $K_2CO_3$  (pulverized, 1.45 g, 10.5 mmol), and methyl iodide (0.7 mL, 11 mmol) in acetonitrile 10 mL) was refluxed for 1 h and cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with water (40 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organics were washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel column chromatography to give (5-methoxy-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-acetic acid methyl ester (86.5 mg, 12%), (3,4-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-acetic acid methyl ester (161 mg, 22%) and (1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-acetic acid methyl ester (417 mg, 58%). LCMS 261.2 (M+1).



[0322] To a cooled ( $0^\circ C$ ) solution of (1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-acetic acid methyl ester (122 mg, 0.479 mmol) in ethanol (5 mL) were added  $CaCl_2 \cdot 2H_2O$  (68.9 mg, 0.469 mmol) and sodium borohydride (37.4 mg, 0.937 mmol) and the resulting

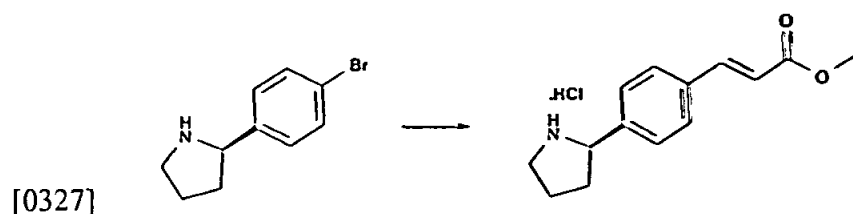
mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to give 4-(2-hydroxy-ethyl)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-one (33.7 mg, 31% yield). LCMS 233.3 (M+1).

[0323] A mixture of 4-(2-hydroxy-ethyl)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-one (700 mg, 3.01 mmol), triethylamine (0.84 mL, 6.0 mmol), and methyl sulfonyl chloride (0.28 mL, 3.6 mmol) in dichloromethane (5.0 mL) was stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was treated with saturated ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. The combined organics were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification via silica gel column chromatography provided methanesulfonic acid 2-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl ester (384 mg) and 4-(2-chloro-ethyl)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-one (310 mg) in 41% combined yield. LCMS 311.3 (M+1) and LCMS 251.3 (M+1), respectively.

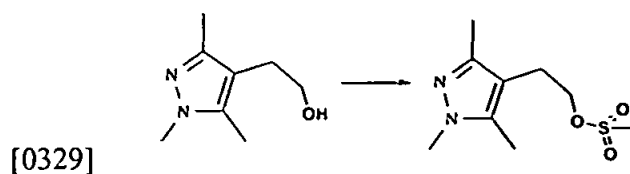
[0324] Following procedures analogous to those described in **Example 4**, methanesulfonic acid 2-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl ester (384 mg) and 4-(2-chloro-ethyl)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-one (310 mg) was converted to (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid (86 mg, 31%).

[0325] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid (100 mg, 0.224 mmol) was converted to (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (15 mg, 15%). LCMS 447.5 (M+1).

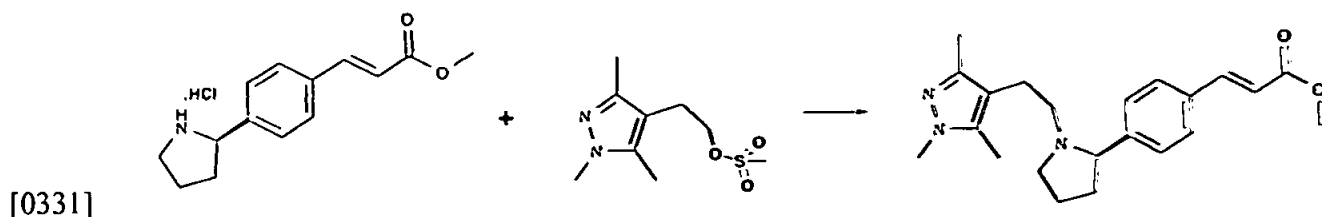
[0326] **Example 124: preparation of (E)-N-hydroxy-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide (110).**



[0328] Following procedures analogous to those described in Example 1, (E)-3-((R)-4-(pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride was prepared from (R)-2-(4-bromo-phenyl)-pyrrolidine.



[0330] Following procedures analogous to those described in Example 113, methanesulfonic acid 2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl ester was prepared from 2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethanol.

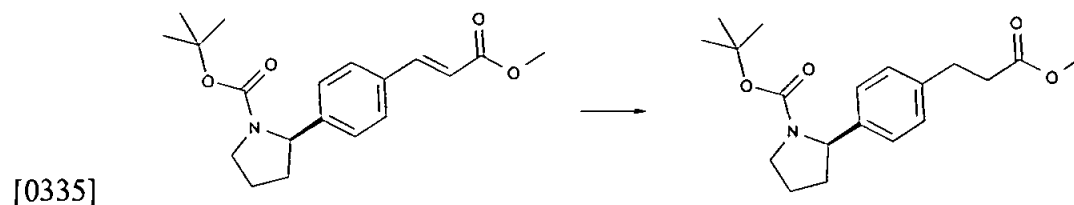


[0332] Following procedures analogous to those described in Example 4, (E)-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester was prepared from methanesulfonic acid 2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl ester and (E)-3-((R)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester hydrochloride.

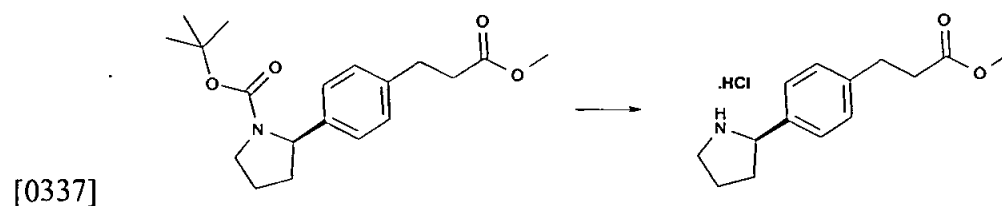
[0333] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-N'-hydroxy-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide was prepared (110, 0.034g, 0.09mmol, 10% yield) as a white solid. LC/MS (m/z): 369.3 (M+1). <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-dmso) δ 8.90 (br s, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.34 (d, 2H); 7.15 (d, 2H); 6.31 (m, 1H); 3.56

(s,3H); 3.40 (t,1H); 3.22 (t,1H); 2.50-2.20 (m,4H); 2.09 (m,2H); 1.94 (d,6H); 1.90 (m,1H); 1.79 (m,1H); 1.60 (m,1H).

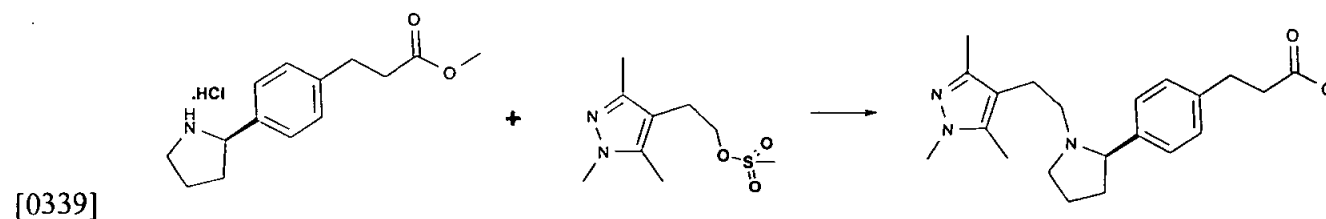
[0334] **Example 125: preparation of N-hydroxy-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-propionamide (111).**



[0336] (R)-2-[4-((E)-2-Methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (2.4g, 7.242mmol) was dissolved in ethanol (100mL), and wet 10% Pd/C added. The reaction mixture was placed under an atmosphere of hydrogen for 4hrs (Parr apparatus, 25psi) then filtered through a plug of celite and concentrated to dryness to give (R)-2-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a colorless oil (2.4g, 7.2mmol, >99% yield).



[0338] Following procedures analogous to those described in **Example 1c**, 3-((R)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-propionic acid methyl ester hydrochloride was prepared from (R)-2-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.



[0340] Following procedures analogous to those described in Example 4, 3-(4-{{(R)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-propionic acid methyl ester was prepared from methanesulfonic acid 2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl ester and 3-((R)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-propionic acid methyl ester hydrochloride.

[0341] Following procedures analogous to those described in Example 2, N-hydroxy-3-(4-{{(R)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-propionamide was prepared (111, 0.07g, 0.19mmol, 19% yield) as a white solid. LC/MS (m/z): 371.2 (M+1). <sup>1</sup>H-NMR (MeOD) δ 7.17 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.47-3.4 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.52-2.4 (m, 2H), 2.4-2.3 (m, 4H), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.75-1.6 (m, 1H).

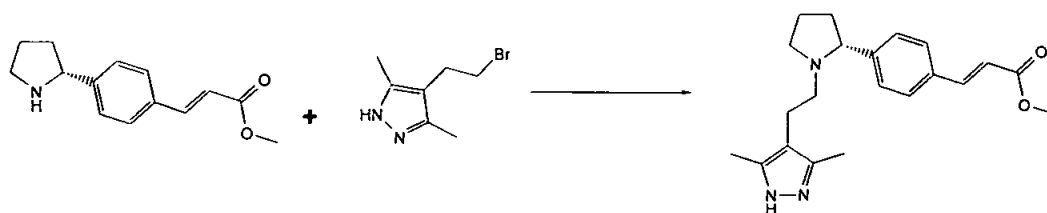
[0342] **Example 126: preparation of N-hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-propionamide (112).**

[0343] Following procedures analogous to those described in Example 125, (S)-2-[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, 3-((S)-4-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-propionic acid methyl ester hydrochloride, and 3-(4-{{(S)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-propionic acid methyl ester were prepared.

[0344] Following procedures analogous to those described in Example 2, N-hydroxy-3-(4-{{(S)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-propionamide was prepared (112, 1.15g, 3.1mmol) as a white solid. LC/MS (m/z): 371.0 (M+1). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.2 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.18 (t, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 4H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.70-1.52 (m, 3H).

[0345] **Example 127: preparation of (E)-3-(4-{{(R)-1-[2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide (117).**





[0346]

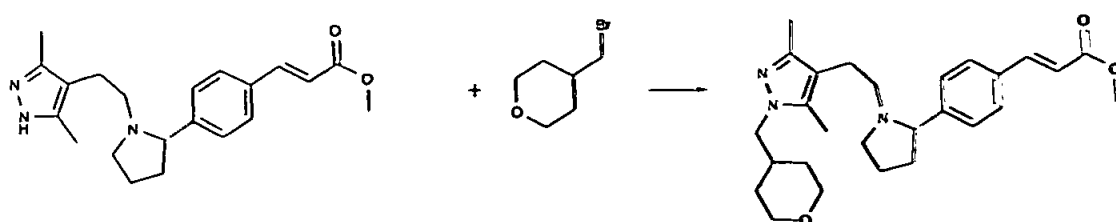
[0347] (E)-3-((R)-4-Pyrrolidin-2-yl-phenyl)-acrylic acid methyl ester (697mg, 3mmol) and 4-(2-bromo-ethyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole (734mg, 3.62mmol) were dissolved in acetonitrile, potassium carbonate (833mg, 6mmol) was added, and the reaction mixture heated under nitrogen at 85°C for 14h. Cooled to room temperature, diluted with DCM (20mL) and filtered through a plug of celite. Wash plug with DCM (30mL). Filtrate was concentrated to ~10mL and columned on silica with EtOAc / hexane. Product elutes with neat EtOAc, and after concentrating gave (E)-3-(4-((R)-1-[2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester as a tacky, pale yellow solid (804mg, 2.275mmol, 75%).

[0348] Following procedures analogous to those described in **Example 2**, (E)-3-(4-((R)-1-[2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide was prepared (**117**, 0.095g, 0.27mmol, 24%) as a white solid. LC/MS (m/z): 355.0 (M+1). <sup>1</sup>H-NMR (MeOD) δ 7.60 (d, 2H); 7.53 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 4.0 (br s, 1H), 3.73 (br s, 1H), 3.1-2.9 (br m, 1H), 2.9-2.75 (br m, 1H), 2.75-2.6 (br m, 2H), 2.6-2.5 (br m, 1H), 2.5-2.33 (br m, 1H), 2.25-2.1 (br m, 3H), 2.04 (s, 6H).

[0349] **Example 128: preparation of N-hydroxy-3-[4-((R)-1-{2-[2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-propionamide (120).**

[0350] Following procedures analogous to those described in **Examples 58, 125 & 2**, N-hydroxy-3-[4-((R)-1-{2-[2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-propionamide was prepared as a white solid (**120**, 0.045mg, 0.1mmol, 13% yield). LC/MS (m/z): 437.2 (M+1).

**Example 129: preparation of (E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(2-Ethyl-4-hydroxy-butyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide (109).**

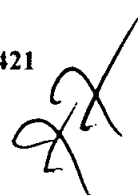


To an ice cold mixture of (E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(2-Ethyl-4-hydroxy-butyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (0.85 g, 2.4 mmol) and potassium hydride (115 mg, 2.88 mmol) in 4.0 mL tetrahydrofuran: dimethyl sulfoxide (9:1 v/v) was added 4-bromomethyltetrahydropyran (945 mg, 5.28 mmol). The mixture was slowly warmed to room temperature and stirred under nitrogen for 16h. It was then quenched with aqueous ammonium chloride and added with ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with more aqueous ammonium chloride. The aqueous layers were then washed with more ethyl acetate and the combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated to a yellow oil. The oil was then purified via silica gel column chromatography (100:0 to 0:100 heptane: ethyl acetate) to give (E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(2-Ethyl-4-hydroxy-butyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (160 mg, 0.35 mmol, 14% yield) as a yellow oil. LC/MS ( $m/z$ ): 452.5 ( $M+1$ ).

[0351] Following procedures analogous to those described in Example 2, (E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(2-Ethyl-4-hydroxy-butyl)-3,5-dimethyl-1-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide was prepared (109, 34 mg, 0.075 mmol, 28% yield) as an off-white solid. LC/MS ( $m/z$ ): 453.4 ( $M+1$ ).

#### **Example 130: HDAC inhibition assay**

[0352] The baculovirus donor vector pFB-GSTX3 was used to generate a recombinant baculovirus that can express the HDAC polypeptide. Transfer vectors containing the HDAC coding region were transfected into the DH10Bac cell line (GIBCO) and plated on selective agar plates. Colonies without insertion of the fusion sequence into the viral genome (carried by the bacteria) were blue. Single, white colonies were picked and viral DNAs (bacmid) were isolated from the bacteria by standard plasmid purification procedures. Sf9 cells or Sf21 (American Type



Culture Collection) cells were then transfected in 25 cm<sup>3</sup> flasks with the viral DNA using Cellfectin reagent.

#### Determination of small scale protein expression in Sf9 cells

[0353] Virus-containing media was collected from the transfected cell culture and used for infection to increase its titer. Virus-containing media obtained after two rounds of infection was used for large-scale protein expression. For large-scale protein expression 100 cm<sup>2</sup> round tissue culture plates were seeded with  $5 \times 10^7$  cells/plate and infected with 1 mL of virus-containing media (at an approximately MOI of 5). After 3 days, the cells were scraped off the plate and centrifuged at 500 rpm for 5 minutes. Cell pellets from 10-20, 100 cm<sup>2</sup> plates, were re-suspended in 50 mL of ice-cold lysis buffer (25 mM tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1% NP-40, 1 mM DTT, 1 mM P MSF). The cells were stirred on ice for 15 minutes and then centrifuged at 5,000 rpms for 20 minutes.

#### Purification of GST-tagged proteins

[0354] The centrifuged cell lysate was loaded onto a 2 mL glutathione-sepharose column (Pharmacia) and was washed thrice with 10 mL of 25 mM tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl. The GST-tagged proteins were then eluted by 10 applications (1 mL each) of 25 mM tris-HCl, pH 7.5, 10 mM reduced-glutathione, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10% glycerol and stored at -70°C.

#### Enzyme activity measurement

[0355] HDAC assays with purified GST-HDAC protein were carried out in a final volume of 30 µL containing 15 ng of GST-HDAC protein, 20 mM tris-HCl, pH 7.5, 1 mM MnCl<sub>2</sub>, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 3 µg/mL poly(Glu,Tyr) 4:1, 1% DMSO, 2.0 µM ATP (γ-[<sup>33</sup>P]-ATP 0.1 µCi). The activity was assayed in the presence or absence of inhibitors. The assay was carried out in 96-well plates at ambient temperature for 15 minutes under conditions described below and terminated by the addition of 20 µL of 125 mM EDTA. Subsequently, 40 µL of the reaction mixture were transferred onto EMMOBILON-PVDF membrane (Millipore) previously soaked for 5 minutes with methanol, rinsed with water, then soaked for 5 minutes with 0.5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> and mounted on vacuum manifold with disconnected vacuum source. After spotting all samples, a

vacuum was connected and each well rinsed with 200  $\mu\text{L}$  0.5%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Membranes were removed and washed four times on a shaker with 1.0%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , once with ethanol. Membranes were counted after drying at ambient temperature, mounting in Packard TopCount 96-well frame, and addition of 10  $\mu\text{L}$ /well of MICROSCINT TM (Packard). IC50 values were calculated by linear regression analysis of the percentage inhibition of each compound in duplicate, at 4 concentrations (usually 0.01, 0.1, 1 and 10  $\mu\text{M}$ ).

#### IC<sub>50</sub> calculations

Input: 3 x 4  $\mu\text{L}$  stopped assay on IMMOBILON<sup>®</sup> membrane, not washed

Background (3 wells): assay with  $\text{H}_2\text{O}$  instead of enzyme

Positive control (4 wells): 3% DMSO instead of compound

Bath control (1 well): no reaction mix

[0356] IC50 values were calculated by logarithmic regression analysis of the percentage inhibition of each compound at 4 concentrations (usually 3- or 10-fold dilution series starting at 10  $\mu\text{M}$ ). In each experiment, the actual inhibition by reference compound was used for normalization of IC50 values to the basis of an average value of the reference inhibitor:

$$\text{Normalized IC50} = \text{measured IC50 average ref. IC50} / \text{measured ref. IC50}$$

[0357] Example: Reference inhibitor in experiment 0.4  $\mu\text{M}$ , average 0.3  $\mu\text{M}$ ,

Test compound in experiment 1.0  $\mu\text{M}$ , normalization:  $0.3/0.4 = 0.75 \mu\text{M}$

[0358] For example, known HDAC inhibitors or a synthetic derivative thereof may be used as reference compounds.

[0359] Using this protocol, the compounds of the present teachings were found to show IC50 values for HDAC inhibition in the range from about 0.0003  $\mu\text{M}$  to about 100  $\mu\text{M}$ , or about 0.0003  $\mu\text{M}$  to about 50  $\mu\text{M}$ , including, for example, the range from about 0.0003  $\mu\text{M}$  to about 2  $\mu\text{M}$  or less.

[0360] Table 2 provides assay results of exemplified compounds.

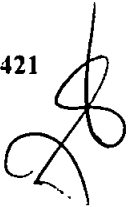


Table 2

| Compound No. | HDAC-1 IC <sub>50</sub> (nM) | HCT116 IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------------|------------------------------|------------------------------|
| 1            | 3                            | 1                            |
| 2            | 10                           | 50                           |
| 3            | 1                            | 1.2                          |
| 4            | 10                           | 10                           |
| 5            | 6                            | 10                           |
| 6            | 2                            | 1.2                          |
| 7            | 12                           | 3                            |
| 8            | 5                            | 0.9                          |
| 9            | 7                            | 0.5                          |
| 10           | 3                            | 2                            |
| 12           | 4                            | 96                           |
| 19           | 3                            | 7                            |
| 20           | 3                            | 11                           |
| 21           | 8                            | 21                           |
| 22           | 7                            | 13                           |
| 23           | 19                           | 97                           |
| 24           | 8                            | 43                           |
| 25           | 5                            | 7                            |
| 26           | 7                            | 29                           |
| 27           | 6                            | 11                           |
| 28           | 25                           | 85                           |
| 29           | 8                            | 40                           |
| 30           | 14                           | 46                           |
| 31           | 5                            | 67                           |
| 33           | 5                            | 39                           |
| 34           | 21                           | 77                           |
| 35           | 5                            | 9                            |
| 36           | 10                           | 40                           |

| Compound No. | HDAC-1 IC <sub>50</sub> (nM) | HCT116 IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------------|------------------------------|------------------------------|
| 40           | 9                            | 42                           |
| 41           | 7                            | 48                           |
| 42           | 32                           | 53                           |
| 43           | 1                            | 1.1                          |
| 44           | 0.6                          | 0.38                         |
| 45           | 2.4                          | 8                            |
| 46           | 3                            | 0.6                          |
| 47           | 1                            | 0.35                         |
| 48           | 2                            | 3                            |
| 49           | 3                            | 3                            |
| 50           | 1                            | 0.4                          |
| 51           | 1.2                          | 4                            |
| 52           | 2.7                          | 4.3                          |
| 53           | 0.9                          | 1                            |
| 54           | 3                            | 4                            |
| 55           | 2                            | 1.1                          |
| 56           | 1.7                          | 5                            |
| 57           | 1.4                          | 1                            |
| 58           | 7                            | 36                           |
| 59           | 8                            | 35                           |
| 60           | 1.8                          | 4                            |
| 61           | 7                            | 8                            |
| 62           | 2                            | 2                            |
| 63           | 42                           | 180                          |
| 64           | 62                           | 190                          |
| 65           | 35                           | 180                          |
| 66           | 28                           | 61                           |
| 67           | 17                           | 39                           |

| Compound No. | HDAC-1 IC <sub>50</sub> (nM) | HCT116 IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------------|------------------------------|------------------------------|
| 68           | 40                           | 160                          |
| 69           | 25                           | 170                          |
| 70           | 30                           | 96                           |
| 71           | 55                           | 110                          |
| 72           | 19                           | 31                           |
| 73           | 71                           | 230                          |
| 76           | 31                           | 210                          |
| 77           | 25                           | 110                          |
| 78           | 22                           | 120                          |
| 79           | 6                            | 43                           |
| 81           | 67                           | 230                          |
| 85           | 4                            | 9                            |
| 86           | 10                           | 42                           |
| 87           | 35                           | 58                           |
| 88           | 9                            | 24                           |
| 89           | 7                            | 200                          |
| 90           | 8                            | 34                           |
| 91           | 4                            | 2                            |
| 92           | 4                            | 3                            |
| 93           | 1.4                          | 1.1                          |
| 94           | 1.4                          | 5                            |
| 95           | 1.6                          | 3                            |
| 96           | 1.7                          | 2                            |

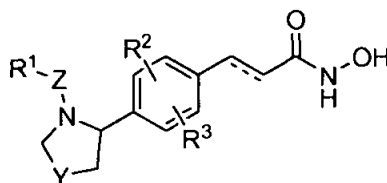
| Compound No. | HDAC-1 IC <sub>50</sub> (nM) | HCT116 IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------------|------------------------------|------------------------------|
| 97           | 1.7                          | 1.7                          |
| 98           | 36                           | 50                           |
| 99           | 0.8                          | 1.4                          |
| 100          | 1                            | 0.5                          |
| 101          | 58                           | 160                          |
| 102          | 25                           | 32                           |
| 104          | 42                           | 360                          |
| 105          | 120                          | 160                          |
| 106          | 67                           | 180                          |
| 107          | 170                          | 540                          |
| 108          | 7                            | 10                           |
| 109          | 3.2                          |                              |
| 110          | 100                          | 180                          |
| 112          | 10                           | 30                           |
| 113          | 75                           |                              |
| 115          | 25                           | 32                           |
| 116          | 20                           | 49                           |
| 117          | 12                           |                              |
| 119          | 155                          |                              |
| 120          | 75                           | 510                          |
| 121          | 31                           | 180                          |

[0361] As those skilled in the art will appreciate, numerous changes and modifications can be made to the above-described embodiments of the present teachings without departing from the spirit of the present teachings. It is intended that all such variations fall within the scope of the present teachings.

# CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of Formula I:



I;

- or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof,
- wherein:
- is a) a single bond or b) a double bond;
- Y and Z independently are a) -L-, b) -L-O-L-, c) -L-S(O)<sub>m</sub>-L-, or d) -L-NR<sup>4</sup>-L-;
- L, at each occurrence, is a) a divalent C<sub>1-10</sub> alkyl group, b) a divalent C<sub>2-10</sub> alkenyl group, c) a divalent C<sub>2-10</sub> alkynyl group, or d) a covalent bond, wherein each of a)-c) optionally is substituted with 1-4 -L'-R<sup>5</sup>;
- R<sup>1</sup> is a) H, b) a C<sub>1-10</sub> alkyl group, c) a C<sub>2-10</sub> alkenyl group, d) a C<sub>2-10</sub> alkynyl group, e) a C<sub>3-14</sub> cycloalkyl group, f) a C<sub>6-14</sub> aryl group, g) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, or h) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of b) - h) optionally is substituted with 1-4 -L'-R<sup>5</sup> groups;
- R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> independently are a) H or b) halogen c) -NO<sub>2</sub>, d) -CN, e) a C<sub>1-10</sub> alkyl group, f) a C<sub>2-10</sub> alkenyl group, g) a C<sub>2-10</sub> alkynyl group, h) a C<sub>3-14</sub> cycloalkyl group, i) a C<sub>6-14</sub> aryl group, j) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, k) a 5-14 membered heteroaryl group, l) a C<sub>1-10</sub> alkoxy group, m) -NC<sub>1-10</sub> alkyl, n) C(O)C<sub>1-10</sub> alkyl, and o) C(O)OC<sub>1-10</sub> alkyl, wherein each of e) - o) optionally is substituted with 1-4 -L'-R<sup>7</sup> groups;
- R<sup>4</sup> is a) H, b) -C(O)OR<sup>6</sup>, or c) a C<sub>1-10</sub> alkyl group;
- R<sup>5</sup>, at each occurrence, is a) halogen, b) -CN, c) -NO<sub>2</sub>, d) oxo, e) =N-L'-R<sup>6</sup>, f) -O-L'-R<sup>6</sup>, g) -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, h) a C<sub>1-10</sub> alkyl group, i) a C<sub>2-10</sub> alkenyl group, j) a C<sub>2-10</sub> alkynyl group, k) a C<sub>3-14</sub> cycloalkyl group, l) a C<sub>6-14</sub> aryl group, m) a 3-14 membered cycloheteroalkyl

group, or n) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of h) - n) optionally is substituted with 1-4  $-L'-R^{10}$  groups;

$R^6$ , at each occurrence, is a) H, b)  $-OR^8$ , c)  $-S(O)_mR^8$ , or d) a  $C_{1-10}$  alkyl group optionally substituted with 1-4  $-L'-R^{10}$  groups;

$R^7$  is a) H, b)  $-OR^8$ , c)  $-NR^8R^9$ , d) a  $C_{1-10}$  alkyl group, e) a  $C_{2-10}$  alkenyl group, f) a  $C_{2-10}$  alkynyl group, g) a  $C_{3-14}$  cycloalkyl group, h) a  $C_{6-14}$  aryl group, i) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, or j) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of d) - j) optionally is substituted with 1-4  $-L'-R^{10}$  groups;

$R^8$  and  $R^9$ , at each occurrence, independently are a) H, b) a  $C_{1-10}$  alkyl group, c) a  $C_{2-10}$  alkenyl group, d) a  $C_{2-10}$  alkynyl group, e) a  $C_{3-14}$  cycloalkyl group, f) a  $C_{6-14}$  aryl group, g) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, or h) a 5-14 membered heteroaryl group, wherein each of b) - h) optionally is substituted with 1-4  $-L'-R^{10}$  groups;

$R^{10}$ , at each occurrence, is a) halogen, b)  $-CN$ , c)  $-NO_2$ , d) oxo, e)  $-OH$ , f)  $-NH_2$ , g)  $-NH(C_{1-10} \text{ alkyl})$ , h)  $-N(C_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , i)  $-CHO$ , j)  $-C(O)-C_{1-10} \text{ alkyl}$ , k)  $-C(O)OH$ , l)  $-C(O)-OC_{1-10} \text{ alkyl}$ , m)  $-C(O)SH$ , n)  $-C(O)-SC_{1-10} \text{ alkyl}$ , o)  $-C(O)NH_2$ , p)  $-C(O)NH(C_{1-10} \text{ alkyl})$ , q)  $-C(O)N(C_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , r)  $-C(S)H$ , s)  $-C(S)-C_{1-10} \text{ alkyl}$ , t)  $-C(S)NH_2$ , u)  $-C(S)NH(C_{1-10} \text{ alkyl})$ , v)  $-C(S)N(C_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , w)  $-C(NH)H$ , x)  $-C(NH)C_{1-10} \text{ alkyl}$ , y)  $-C(NH)NH_2$ , z)  $-C(NH)NH(C_{1-10} \text{ alkyl})$ , aa)  $-C(NH)N(C_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , ab)  $-C(NC_{1-10} \text{ alkyl})H$ , ac)  $-C(NC_{1-10} \text{ alkyl})-C_{1-10} \text{ alkyl}$ , ad)  $-C(NC_{1-10} \text{ alkyl})NH(C_{1-10} \text{ alkyl})$ , ae)  $-C(NC_{1-10} \text{ alkyl})N(C_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , af)  $-S(O)_mH$ , ag)  $-S(O)_m-C_{1-10} \text{ alkyl}$ , ah)  $-S(O)_2OH$ , ai)  $-S(O)_m-OC_{1-10} \text{ alkyl}$ , aj)  $-S(O)_mNH_2$ , ak)  $-S(O)_mNH(C_{1-10} \text{ alkyl})$ , al)  $-S(O)_mN(C_{1-10} \text{ alkyl})_2$ , am)  $-Si(C_{1-10} \text{ alkyl})_3$ , an) a  $C_{1-10}$  alkyl group, ao) a  $C_{2-10}$  alkenyl group, ap) a  $C_{2-10}$  alkynyl group, aq) a  $C_{1-10}$  alkoxy group, ar) a  $C_{1-10}$  haloalkyl group, as) a  $C_{3-14}$  cycloalkyl group, at) a  $C_{6-14}$  aryl group, au) a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, or av) a 5-14 membered heteroaryl group;

$L'$ , at each occurrence, is a) a divalent  $C_{1-10}$  alkyl group, b) a divalent  $C_{2-10}$  alkenyl group, c) a divalent  $C_{2-10}$  alkynyl group, d) a divalent  $C_{1-10}$  haloalkyl group, d) a divalent  $C_{1-10}$  alkoxy group, or f) a covalent bond; and

m, at each occurrence, is 0, 1, or 2.

2. The compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof,





2 wherein R<sup>1</sup> is H, a C<sub>2-10</sub> alkenyl group, a C<sub>3-14</sub> cycloalkyl group, or a 3-14 membered  
3 cycloheteroalkyl group, wherein each of the C<sub>2-10</sub> alkenyl group, the C<sub>3-14</sub> cycloalkyl group, and  
4 the 3-14 membered cycloheteroalkyl group optionally is substituted with 1-4  
5 -L'-R<sup>5</sup> groups, and L' and R<sup>5</sup> are as defined in claim 1.

1 3. The compound any of claims 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or  
2 ester thereof, wherein R<sup>1</sup> is a C<sub>2-10</sub> alkenyl group optionally substituted with 1-4 groups  
3 independently selected from halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, and -CF<sub>3</sub>.

1 4. The compound of any of claims 1-3, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or  
2 ester thereof, wherein R<sup>1</sup> is 2,2-dichloroethenyl.

1 5. The compound of any of claims 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or  
2 ester thereof, wherein R<sup>1</sup> is a C<sub>3-14</sub> cycloalkyl group or a 3-14 membered cycloheteroalkyl group,  
3 each of which optionally is substituted with 1-4 -L'-R<sup>5</sup> groups, wherein L' and R<sup>5</sup> are as defined  
4 in claim 1.

1 6. The compound of claim 5, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof,  
2 wherein the C<sub>3-14</sub> cycloalkyl group or the 3-14 membered cycloheteroalkyl group is selected  
3 from a cyclopropyl group, a cyclobutyl group, a cyclopentyl group, a cyclohexyl group, a  
4 cycloheptyl group, a pyrrolidyl group, a piperidyl group, a tetrahydrofuranyl group, and a  
5 tetrahydropyranyl group.

1 7. The compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof,  
2 wherein R<sup>1</sup> is a C<sub>6-14</sub> aryl group or a 5-14 membered heteroaryl group, each of which optionally  
3 is substituted with 1-4 -L'-R<sup>5</sup> groups, wherein L' and R<sup>5</sup> are as defined in claim 1.

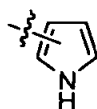
1 8. The compound of claim 1 or claim 7, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or  
2 ester thereof, wherein R<sup>1</sup> is a phenyl group optionally substituted with 1-4 groups independently  
3 selected from halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, a C<sub>1-10</sub> alkyl group, a C<sub>3-14</sub> cycloalkyl group, and a C<sub>6-14</sub> aryl  
4 group, wherein each of the C<sub>1-10</sub> alkyl group, the C<sub>3-14</sub> cycloalkyl group, and the C<sub>6-14</sub> aryl group  
5 optionally is substituted with 1-4 -L'-R<sup>10</sup> groups, and L' and R<sup>10</sup> are as defined in claim 1.

1 9. The compound of any one of claims 1, 7 and 8, or a pharmaceutically acceptable salt,  
2 hydrate, or ester thereof, wherein R<sup>1</sup> is a phenyl group optionally substituted with 1-4 groups

3 independently selected from F, Cl,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ , and methyl.

4 10. The compound of claim 1 or claim 7, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or  
 5 ester thereof, wherein  $\text{R}^1$  is a 5-14 membered heteroaryl group optionally substituted with 1-4 -  
 6  $\text{L}'\text{-R}^5$  groups, wherein  $\text{L}'$  and  $\text{R}^5$  are as defined in claim 1.

1 11. The compound of any of claims 1, 7, or 10, or a pharmaceutically acceptable salt,  
 2 hydrate, or ester thereof, wherein the 5-14 membered heteroaryl group is selected from:



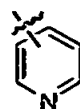
i,



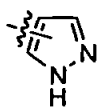
ii,



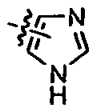
iii,



iv,



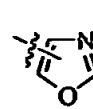
v,



vi,



vii,



viii,



ix,



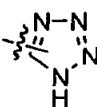
x,



xi,



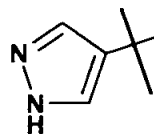
and xii,



xiii,

3 wherein each of i-xiii optionally is fused to a phenyl group or a 5-6 membered heteroaryl  
 4 group, and optionally substituted with 1-4  $\text{L}'\text{-R}^5$  groups, wherein  $\text{L}'$  and  $\text{R}^5$  are as  
 5 defined in claim 1.

7 12. The compound of any of claims 1, 7, 10, or 11, or pharmaceutically acceptable salt,  
 8 hydrate, or ester thereof, wherein  $\text{R}^1$  is



9

10

1 13. The compound of any one of claims 1, 7, 10 and 11, or a pharmaceutically acceptable  
 2 salt, hydrate, or ester thereof, wherein  $R^1$  is selected from i-xiii, each of which optionally  
 3 is substituted with 1-4 groups independently selected from halogen,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^7$ ,  
 4  $-(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})-(\text{C}_{3-14} \text{ cycloalkyl})$ ,  $-(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})-(\text{C}_{6-14} \text{ aryl})$ ,  
 5  $-(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})-(3-14 \text{ membered cycloheteroalkyl})$ ,  $-(\text{C}_{1-10} \text{ alkyl})-(5-14 \text{ heteroaryl})$ ,  
 6  $-(\text{C}_{1-10} \text{ alkoxy})-(\text{C}_{3-14} \text{ cycloalkyl})$ ,  $-(\text{C}_{1-10} \text{ alkoxy})-(\text{C}_{6-14} \text{ aryl})$ ,  
 7  $-(\text{C}_{1-10} \text{ alkoxy})-(3-14 \text{ membered cycloheteroalkyl})$ ,  $-(\text{C}_{1-10} \text{ alkoxy})-(5-14 \text{ heteroaryl})$ ,  
 8 a  $\text{C}_{1-10}$  alkyl group, a  $\text{C}_{2-10}$  alkenyl group, a  $\text{C}_{2-10}$  alkynyl group, a  $\text{C}_{3-14}$  cycloalkyl group,  
 9 a  $\text{C}_{6-14}$  aryl group, a 3-14 membered cycloheteroalkyl group, and a 5-14 membered  
 10 heteroaryl group, wherein each of the  $\text{C}_{1-10}$  alkyl groups, the  $\text{C}_{2-10}$  alkenyl group, the  $\text{C}_{2-10}$   
 11 alkynyl group, the  $\text{C}_{1-10}$  alkoxy groups, the  $\text{C}_{3-14}$  cycloalkyl groups, the  $\text{C}_{6-14}$  aryl groups,  
 12 the 3-14 membered cycloheteroalkyl groups, and the 5-14 membered heteroaryl groups  
 13 optionally is substituted with 1-4  $-\text{L}'-\text{R}^{10}$  groups, and  $\text{L}'$ ,  $\text{R}^7$ , and  $\text{R}^{10}$  are as defined in  
 14 claim 1.

15

1 14. The compound of any of claims 1, 7, 10, 11, or 13, or a pharmaceutically  
 2 acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein  $\text{R}^1$  is a pyrazolyl group optionally  
 3 substituted with 1-4 groups independently selected from F, Cl, Br,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CF}_3$ , methyl,  
 4 ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, t-butyl, 2-methyl-propyl, 2,2-dimethyl-propyl,  
 5 propynyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, 3-cyanopropyl, cyclopropylmethyl,  
 6 tetrahydropyranylmethyl, phenyl, and trifluorophenyl.

7 15. The compound of any of claims 1, 7, 10, 11, 13, or 14, or a pharmaceutically  
 8 acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein  $\text{R}^1$  is a pyrazolyl group disubstituted  
 9 with methyl.

1

2 16. The compound of any one of claims 1, 7, 10, or 11, or a pharmaceutically  
3 acceptable salt, hydrate, or ester thereof, wherein R<sup>1</sup> is a thienyl group, a pyridyl group,  
4 an imidazolyl group, an oxazolyl group, an isoxazolyl group, a thiazolyl group, a triazolyl  
5 group, or a tetrazolyl group, each of which optionally is substituted with 1-4 groups  
6 independently selected from F, Cl, Br, -CF<sub>3</sub>, methyl, ethyl, i-propyl, t-butyl,  
7 (trimethylsilyl)methyl, benzyl, 2-benzyloxyethyl, phenyl, and 4-aminophenyl.

1 17. The compound of any of claims 1 or 7, or a pharmaceutically acceptable salt,  
2 hydrate, or ester thereof, wherein R<sup>1</sup> is an indolyl group, a pyrazolo[1,5-a]pyridyl group,  
3 a pyrrolo[2,3-b]pyridyl group, or an imidazo[1,2-a]pyridyl group, each of which  
4 optionally is substituted with 1-4 groups independently selected from F, Cl, Br, -NO<sub>2</sub>,  
5 -CF<sub>3</sub>, methyl, ethyl, i-propyl, t-butyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, phenyl, pyridyl, and  
6 pyrazinyl.

1 18. The compound of any one of claims 1-17, or a pharmaceutically acceptable salt,  
2 hydrate, or ester thereof, wherein R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> independently are H, F, Cl, and Br.

1 19. The compound of any one of claims 1-18, or a pharmaceutically acceptable salt,  
2 hydrate, or ester thereof, wherein Y is -L- or -L-NR<sup>4</sup>-L-, and L and R<sup>4</sup> are as defined in  
3 claim 1.

1 20. The compound of any one of claims 1-19, or a pharmaceutically acceptable salt,  
2 hydrate, or ester thereof, wherein Y is -L-NR<sup>4</sup>-L-, wherein R<sup>4</sup> is selected from H, -  
3 C(O)OR<sup>6</sup>, and a C<sub>1-10</sub> alkyl group, and L and R<sup>6</sup> are as defined in claim 1

1 21. The compound of any one of claims 1-20, or a pharmaceutically acceptable salt,  
2 hydrate, or ester thereof, wherein Y is selected from -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,  
3 -NHCH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, and -N(C(O)O-t-Bu)CH<sub>2</sub>-.

1 22. The compound of any one of claims 1-21, or a pharmaceutically acceptable salt,  
2 hydrate, or ester thereof, wherein Z is a divalent C<sub>1-10</sub> alkyl group optionally substituted  
3 with 1-4 groups independently selected from oxo, =N-R<sup>6</sup>, and -OH, wherein R<sup>6</sup> is as  
4 defined in claim 1.

1 23. The compound of any one of claims 1-22, or a pharmaceutically acceptable salt,

62

2 hydrate, or ester thereof, wherein Z is selected from  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  
3  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ , and  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{NOH})-$ .

1 24. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof, the  
2 compound selected from:

(E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[3-(1H-indol-3-yl)-propyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-methyl-indol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(2-indol-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide

(E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-phenyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-[4-(1-{2-[2-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-1H-indol-3-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide,

(E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butyl-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-(4-{1-[2-(2-*tert*-butyl-1-methanesulfonyl-6-methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-acetyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,

(E)-3-[4-(1-benzyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(2-phenyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-[4-(1-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-ylmethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl)-acrylamide,

(E)-3-{4-[1-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-{4-[(*S*)-1-(3-pyrazol-1-yl-propyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-[4-((S)-1-phenylacetyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide,  
(E)-N-hydroxy-3-[4-(1-phenethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide,  
(E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,  
(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,  
(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,  
(E)-3-(4-{1-[2-(3,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,  
(E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,  
(E)-3-(4-{1-[2-(2-chloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,  
(E)-3-(4-{1-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,  
(E)-3-(4-{1-[2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,  
(E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide,  
(E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(2-hydroxy-2-p-tolyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide,  
(E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-hydroxy-2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,  
(E)-3-(4-{1-[2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,  
(E)-3-(4-{1-[2-(3,4-dichloro-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,  
(E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(3-phenyl-propyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide,  
(E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide,  
(E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide,  
(E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(3-methyl-butyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide,  
(E)-3-{4-[1-(3,3-dichloro-allyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide,  
(E)-3-[4-((S)-1-cyclopropylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide,  
(E)-3-[4-((S)-1-cyclobutylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide,  
(E)-3-[4-(1-cyclopentylmethyl-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide,



- (E)-3-{4-[(S)-1-(2-cyclohexyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide,
- (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,
- (E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide,
- (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(2-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,
- (E)-N-hydroxy-3-(4-{(R)-1-[2-(2-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,
- (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(2-trifluoromethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-ethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,
- (E)-N-hydroxy-3-[4-((S)-1-{2-[2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide,
- (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(2-pyrazin-2-yl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,
- (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(2-pyridin-3-yl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,
- (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-*tert*-butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,
- (E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(2-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl}-acrylamide,
- (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,
- (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,
- (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(3-methyl-5-phenyl-isoxazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,
- (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,
- (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,
- (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,
- (E)-N-hydroxy-3-(4-{(S)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-

yl}-phenyl)-acrylamide,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-*tert*-butyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-cyclopropylmethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-pyrazol-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(3,4,5-trimethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,

(E)-3-[4-((S)-1-{2-[3-(2,2-dimethyl-propyl)-5-hydroxy-4-methyl-pyrazol-1-yl]-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-3-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(5-methyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-{4-[1-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(1-methyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide,

(E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(2-benzyloxy-ethyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(1-trimethylsilanylmethyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4-amino-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-



acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-[4-(1-{2-[3-phenyl-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-[(Z)-hydroxyimino]-2-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-piperidin-2-yl]-phenyl}-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-{4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-azepan-2-yl]-phenyl}-acrylamide,

3-[4-((E)-2-hydroxycarbamoyl-vinyl)-phenyl]-4-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester,

(E)-N-hydroxy-3-(4-{4-methyl-1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-{1-[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-piperazin-2-yl}-phenyl)-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-{4-[4-methyl-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-piperazin-2-yl]-phenyl}-acrylamide,

(E)-3-{3-fluoro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-{3-chloro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-{2-fluoro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-{3,5-difluoro-4-[(S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-ethyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-butyl-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-{4-[(S)-1-(2-benzenesulfonyl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl}-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-diethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-*tert*-butyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-[4-(1-[2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-phenyl]-acrylamide,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-*tert*-butyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-cyclobutyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-[4-((S)-1-[2-(2-(4-nitro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-[4-((S)-1-[2-[1-(4-nitro-phenyl)-1H-tetrazol-5-yl]-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-acrylamide,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-*tert*-butyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-3-[4-((S)-1-[2-[3,5-dimethyl-1-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-N-hydroxy-acrylamide,

(E)-N-hydroxy-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-acrylamide,

N-hydroxy-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-propionamide,

N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-propionamide,

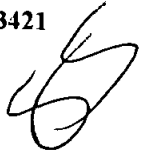
N-hydroxy-3-[4-((S)-1-[2-[2-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-propionamide,

N-hydroxy-3-[4-((S)-1-(2-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-phenyl]-propionamide,

N-hydroxy-3-(4-((S)-1-[2-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-propionamide, and

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-phenyl)-N-hydroxy-acrylamide.

- 1 25. The compound of any one of claims 1-24, or a pharmaceutically acceptable salt,
- 2 hydrate, or ester thereof, wherein the compound or the pharmaceutically acceptable salt,
- 3 hydrate, or ester thereof is in the form of an enantiomer or a diastereomer.



- 1 26. A composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of  
2 any one of claims 1-24, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or ester thereof,  
3 and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
- 1 27. A method of inhibiting a deacetylase in a cell, the method comprising contacting a  
2 cell with a compound of any one of claims 1-24, or a pharmaceutically acceptable salt,  
3 hydrate or ester thereof, in an amount sufficient to inhibit a deacetylase.
- 1 28. A method of inhibiting a deacetylase in a cell, the method comprising contacting a  
2 cell with a composition of claim 26 in an amount sufficient to inhibit a deacetylase.
- 1 29. A method of treating a disease, disorder, condition, or undesired process in a  
2 mammal, the method comprising administering to a mammal a therapeutically effective  
3 amount of a compound of any one of claims 1-25, or a pharmaceutically acceptable salt,  
4 hydrate or ester thereof.
- 1 30. A method of treating a disease, disorder, condition, or undesired process in a  
2 mammal, the method comprising administering to a mammal a composition of claim 26.
- 1 31. The method of claim 29 or claim 30, wherein the disease, disorder, condition, or  
2 undesired process is mediated by a deacetylase.
- 1 32. The method of claim 31, wherein the deacetylase is a histone deacetylase.
- 1 33. The method of any of claims 29-32, wherein the disease, disorder, condition, or  
2 undesired process is selected from an undesired proliferative condition, a  
3 neurodegenerative disease, a cardiovascular disease, stroke, an autoimmune disease, an  
4 inflammatory disorder, an undesired immunological process, and an fungal infection.
- 1 34. The method of any one of claims 29-33, wherein the disease, disorder, condition,  
2 or undesired process is selected from a cancer, a tumor, a fibrosis, a neoplasia, psoriasis,  
3 prostate hyperplasia, Alzheimer's disease, Huntington's disease, Rubenstein-Taybis  
4 syndrome, Parkinson's disease, muscular dystrophy, heart failure, cardiac hypertrophy,  
5 thrombosis, spinal muscular atrophy, stroke, Rett's syndrome, Lupus, scleroderma,

6 atherosclerosis, and an arthritis or arthritic condition.

1 35. The method of claim 34, wherein the cancer is selected from brain cancer, kidney  
2 cancer, liver cancer, adrenal gland cancer, bladder cancer, breast tumor, stomach cancer,  
3 esophagus cancer, ovarian cancer, colon cancer, rectum cancer, prostate cancer, pancrea  
4 cancer, lung cancer, vagina cancer, thyroid cancer, sarcoma, glioblastomas, multiple  
5 myeloma, gastrointestinal cancer, lung cancer, colon cancer, breast cancer, ovarian  
6 cancer, bladder cancer, lymphoma and leukemia.

1 36. The method of any one of claims 29-35, wherein the mammal is a human.

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE  
COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

01 de Octubre de 2009 (01.10.2009)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2009/118305 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente:

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

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2009/053421

(22) Fecha de Presentación Internacional:

24 de Marzo de 2009 (24.03.2009)

(25) Idioma de Presentación:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad

61/039,674 26 de Marzo de 2008 (26.03.2008) US

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países)  
designados excepto US): NOVARTIS AG [CH/CH];  
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):

SHULTZ, Michael [US/US]; Novartis Institutes for  
BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts  
Avenue, Cambridge, MA 02139 (US). CHEN,  
Christine, Hiu-Tung [US/US]; Novartis Institutes for  
BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts  
Avenue, Cambridge, MA 02139 (US). CHO, Young  
Shin [KR/US]; Novartis Institutes for BioMedical  
Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue,  
Cambridge, MA 02139 (US). JIANG, Lei [CN/US];  
Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250  
Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (US).  
FAN, Jianmei [CN/US]; Novartis Institutes for  
BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts  
Avenue, Cambridge, MA 02139 (US). LIU, Gang  
[CN/US]; Novartis Institutes for BioMedical

Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue,  
Cambridge, MA 02139 (US). MAJUMDAR, Dyuti  
[IN/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research,  
Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA  
02139 (US).

(74) Agente : VON SPRECHER, Georg; Novartis  
Pharma AG, Departamento de Patentes, CH-4002  
Basilea (CH).

(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique  
de otra manera, para cada tipo de protección  
nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,  
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,  
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,  
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,  
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA,  
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,  
ZM, ZW.

(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique  
de otra manera, para cada tipo de protección regional  
disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), Europeos (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,  
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

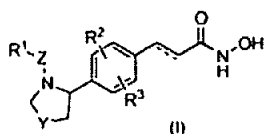
Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:

-- con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y  
otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))

Publicada:

-- con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Título : INHIBIDORES DE DESACETILASAS B A BASE DE HIDROXAMATO



--- (A)

(57) Resumen: Las enseñanzas de la presente invención se refieren a los compuestos de la  
Fórmula (I) y sales, hidratos, ésteres, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los  
mismos, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y, Z, y (A) son tal como se define en la presente invención. Las  
enseñanzas de la presente invención también proporcionan métodos para preparar los  
compuestos de la Fórmula (I) y métodos para utilizar compuestos de la Fórmula (I) para el  
tratamiento, inhibición, o prevención de condiciones o trastornos patológicos transmitidos en  
su totalidad o en parte por desacetilasas.

WO 2009/118305 A1

8X

**INHIBIDORES DE DESACETILASAS B A BASE DE**  
**HIDROXAMATO**

**Antecedentes de la Invención**

5           La desacetilación, catalizada por desacetilasas se refiere  
a la regulación o transcripción de proteínas implicadas en  
transducción de señal. Por consiguiente, se pueden utilizar  
inhibidores de desacetilasa para la terapia de condiciones o  
trastornos patológicos transmitidos completamente o en parte  
10 por una o más desacetilasas. Estas condiciones o trastornos  
pueden ser retinopatías, degeneración macular relacionada con  
la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arterio-  
esclerosis, condiciones de desgaste muscular tales como  
distrofias musculares, caquexia, síndrome de Huntington,  
15 enfermedades inflamatorias tales como enfermedades  
inflamatorias, reumatoides, o reumáticas, enfermedades  
cardiovasculares, tales como hipertrofia cardiaca, y falla  
cardiaca, enfermedad y disfunción renal, trastornos  
autoinmunes de ataque y enfermedades neoplásicas. Más  
20 específicamente, los inhibidores de desacetilasa pueden  
utilizarse para tratar artritis y condiciones artríticas (por  
ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, y similares), otros  
trastornos inflamatorios crónicos (por ejemplo, asma crónica,  
ateroesclerosis arterial o post-trasplante, endometriosis y  
25 similares), los tumores sólidos (por ejemplo, cánceres del tracto

gastrointestinal, páncreas , estómago, cérvix, vejiga, riñón, próstata, esófago, ovarios, endometrio, pulmón, cerebro, melanoma, sarcoma de kaposi, carcinoma de célula escamosa de cabeza y cuello, mesoterioma pleural maligno, linfoma, 5 mieloma múltiple, y similares) y tumores líquidos, (por ejemplo, leucemias).

Más específicamente las desacetilasas de histona eliminan un grupo acetilo de una lisina de N-acetilo o una histona. En células normales, las desacetilasa de histona (HDAC) y la 10 acetil-transferasa de histona juntas controlan el nivel de acetilación de histonas y proteínas de no histona para mantener un equilibrio. La acetilación reversible de las histonas es un regulador importante de la expresión genética que actúa alterando la accesibilidad de factores de transcripción al ADN.

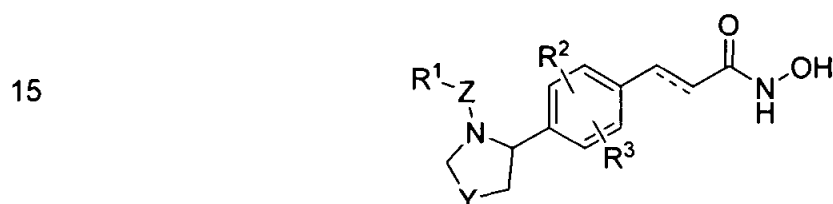
15 Se han estudiado inhibidores HDAC por su efecto terapéutico para enfermedades proliferativas incluyendo tumores, condiciones hiper-proliferativas, neoplasias, enfermedades inmune, enfermedades cardiovasculares y enfermedades del sistema nervioso central y periférico. Más 20 específicamente, los inhibidores HDAC pueden ser útiles por sus actividades anti-tumor. Por ejemplo, el ácido butílico y sus derivados incluyendo fenilbutirato de sodio han sido reportados por inducir apoptosis *in vitro* en carcinoma de colon humano, leucemia y líneas de célula de retinoblastoma. Sin embargo, el 25 ácido butírico y sus derivados no son útiles como agentes

46

farmacológicos debido a que tienden a ser metabolizados rápidamente y tienen una vida media *in vivo* muy corta. Se han estudiado otros inhibidores HDAC por sus actividades anti-cáncer que incluyen tricostatina A y trapoxina. La tricostatina A, un agente antifúngico y antibiótico, es un inhibidor reversible de HDAC de mamífero y trapoxina, un tetrapéptido cíclico, es un inhibidor irreversible de HDAC de mamífero. Aunque se ha estudiado tricostatina y trapoxina por sus actividades anti-cáncer, la inestabilidad *in vivo* de estos compuestos los hace menos adecuados como fármacos anti-cáncer.

### Breve Descripción de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



I;

y sales, hidratos, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , Y, Z y  $\equiv$  son como se define anteriormente.

La presente invención también se refiere a métodos para preparar compuestos de la fórmula I, incluyendo sales, hidratos, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y métodos para utilizar compuestos de la fórmula I,



incluyendo sales, hidratos, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para tratar condiciones o trastornos patológicos transmitidos totalmente o en parte por desacetilado, por ejemplo, incluyendo la  
5 administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, a un paciente, por ejemplo, un paciente que necesita del mismo. Los ejemplos de las condiciones o trastornos patológicos incluyen condiciones proliferativas no deseadas, enfermedades neurodegenerativas,  
10 enfermedades cardiovasculares, ataques, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, procesos inmunológicos no deseados e infecciones fúngicas.

Lo anterior, así como otras características y ventajas de la presente invención, serán comprendidas totalmente a partir de  
15 la descripción y reivindicaciones que se encuentran más adelante.

#### **Descripción Detallada de la Invención**

A lo largo de la descripción, cuando las composiciones se describe como teniendo, incluyendo o comprendiendo  
20 componentes específicos o cuando los procesos se describen como teniendo, incluyendo o comprendiendo pasos de proceso específicos, se contempla que las composiciones de la presente invención también consisten esencialmente en, o consisten en los componentes mencionados, y que los procesos de la  
25 presente invención también consisten esencialmente en, o



consisten en los pasos del proceso mencionado.

En la solicitud, cuando se dice que un elemento o componente será incluido en y/o seleccionado de una lista de elementos de componentes mencionados, deberá quedar  
5 entendido que el elemento o componente puede ser cualesquiera de los elementos o componentes mencionados y pueden ser seleccionados de un grupo que consiste en dos o más de los elementos o componentes mencionados.

El uso del término "incluye", "que incluye", "incluyendo",  
10 "tiene", "que tiene" o "teniendo", debe entenderse de manera general como determinación abierta y sin limitación a menos que se manifieste claramente lo contrario.

El uso del singular en la presente invención, incluye el plural (y viceversa) a menos que se manifieste claramente lo  
15 contrario. Además, cuando el uso del término "aproximadamente" está antes de un valor cuantitativo, las enseñanzas de la presente invención también incluyen el propio valor cuantitativo específico, a menos que se manifieste claramente lo contrario. Tal como se utiliza en la presente  
20 invención, el término "aproximadamente" se refiere a una variación del  $\pm 5\%$  del valor nominal.

Deberá quedar entendido que el orden de pasos o el orden para llevar a cabo ciertas acciones es intrascendente, siempre que permanezca operable las enseñanzas de la presente  
25 invención. Además, se pueden llevar a cabo en forma

simultánea dos o más pasos o acciones.

Tal como se utiliza en la presente invención, un "compuesto" se refiere al propio compuesto y sus sales, hidratos, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables, a menos que se entienda lo contrario desde el contexto de la descripción o se limite de manera expresa a una forma particular del compuesto, es decir, el propio compuesto, o una sal, hidrato o éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

Tal como se utiliza en la presente invención, los términos "halo" o "halógeno" se refieren a fluoro, cloro, bromo, y yodo.

Tal como se utiliza en la presente invención, "oxo" se refiere a oxígeno enlazado doble (por ejemplo, =O).

Tal como se utiliza en la presente invención, "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada. En algunas modalidades, un grupo alquilo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo, (por ejemplo, n-propilo y isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo), grupos pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares. En algunas modalidades, los grupos alquilo pueden ser sustituidos opcionalmente con hasta cuatro grupos seleccionados independientemente de  $-L'-R^5$  y  $-L'-R^{10}$ , en donde  $L'$ ,  $R^5$  y  $R^{10}$  son como se describen en la presente invención. Un grupo alquilo inferior normalmente tiene hasta 4

90

átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo inferiores incluyen metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), y grupos butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo).

5 Tal como se utiliza en la presente invención, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. En algunas modalidades, el grupo alquenilo puede tener de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono). Los  
10 ejemplos de grupos alquenilo incluyen grupos etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, y similares. El uno o más enlaces dobles carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenos) o terminales (tal como 1-butenos). En algunas  
15 modalidades, los grupos alquenilo pueden ser sustituidos opcionalmente hasta con grupos seleccionados independientemente de  $-L'-R^5$  y  $-L'-R^{10}$ , en donde  $L'$ ,  $R^5$  y  $R^{10}$  son tal como se describen en la presente invención.

Tal como se utiliza en la presente invención, "alquinilo" se  
20 refiere a un grupo alquinilo de cadena recta o ramificada que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. En algunas modalidades, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono). Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo,  
25 pentinilo, y similares. El uno o más enlaces triples carbono-

carbono pueden ser internos (tal como en 2-butino) o terminales (tal como en 1-butino). En algunas modalidades, los grupos alquinilo pueden ser sustituidos opcionalmente con hasta cuatro grupos seleccionados independientemente de  $-L'-R^5$  y  $-L'-R^{10}$ , en donde  $L'$ ,  $R^5$  y  $R^{10}$  son tal como se describen en la presente invención.

Tal como se utiliza en la presente invención, "alcoxi" se refiere a un grupo  $-O$ -alquilo. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi), grupos *t*-butoxi, y similares.

Tal como se utiliza en la presente invención, "alquiltio" se refiere a un grupo  $-S$ -alquilo. Los ejemplos de grupos alquiltio incluyen metiltio, etiltio, propiltio, (por ejemplo, *n*-propiltio e isopropiltio), grupos *t*-butiltio y similares.

Tal como se utiliza en la presente invención, "haloalquilo" se refiere a un grupo haloalquilo que tiene uno o más sustituyentes de halógeno. En algunas modalidades, un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono). Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CCl_3$ ,  $CHCl_2$ ,  $CH_2Cl$ ,  $C_2Cl_5$ , y similares. Los grupos perhaloalquilo, es decir grupos alquilo en donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan con átomos de halógeno (por ejemplo,  $CF_3$  y  $C_2F_5$ ), se incluyen dentro de la definición de "haloalquilo". Por ejemplo, un grupo  $C_{1-10}$  haloalquilo puede tener la fórmula –

$C_iH_{2i+1-j}X_j$ , en donde X es F, Cl, Br, o I, i es un entero dentro del rango de 1 a 10, y j es un entero dentro del rango de 0 a 21, siempre que j sea menor o igual a  $2i+1$ .

Tal como se utiliza en la presente invención, "cicloalquilo" se refiere a un grupo carbocíclico no aromático que incluye grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo ciclados. Un grupo cicloalquilo puede ser monocíclico (por ejemplo, ciclohexilo) o policíclico) (que contiene sistemas de anillo fusionado puenteado y/o espiro) en donde los átomos de carbono se localizan dentro o fuera del sistema de anillo. Un grupo cicloalquilo, como una totalidad, puede tener de 3 a 14 átomos de anillo (por ejemplo, 3 a 8 átomos de carbono para un grupo cicloalquilo monocíclico y de 7 a 14 átomos de carbono para un grupo cicloalquilo policíclico). Cualquier posición de anillo adecuada del grupo cicloalquilo puede ser enlazada en forma covalente a la estructura química definida. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarilo, adamantilo, y espiro[4.5]decanilo, así como sus homólogos, isómeros, y similares. En algunas modalidades, los grupos cicloalquilo pueden ser sustituidos opcionalmente con hasta cuatro grupos, seleccionados independientemente de  $-L'-R^5$  y  $-L'-R^{10}$ , en donde  $L'$ ,  $R^5$  y  $R^{10}$  son como se describe en la presente invención. Por ejemplo, los grupos cicloalquilo

pueden ser sustituidos con uno o más grupos oxo.

Tal como se utiliza en la presente invención, "heteroátomo" se refiere a un átomo de cualquier elemento además de un carbono o hidrógeno e incluye, por ejemplo, 5 nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo y selenio.

Tal como se utiliza en la presente invención, "cicloheteroalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo no aromático que contiene al menos uno (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro o cinco) heteroátomos de anillos seleccionados de 10 O, N, y S, y contiene opcionalmente uno o más (por ejemplo, uno, dos o tres), enlaces dobles o triples. Un grupo cicloheteroalquilo, como una totalidad, puede tener de 3 a 14 átomos de anillo y contiene de 1 a 5 heteroátomos de anillo (por ejemplo, de 3 a 6 átomos de anillo para un grupo 15 heterocicloalquilo monocíclico y de 7 a 14 átomos de anillo para un grupo cicloheteroalquilo policíclico). El grupo cicloheteroalquilo puede ser enlazado en forma covalente a la estructura química definida en cualquier heteroátomo(s) o átomo(s) de carbono que de cómo resultado una estructura 20 estable. Se pueden oxidar uno o más átomos N ó S en un anillo cicloheteroalquilo (por ejemplo, N-óxido de morfolino, S-óxido de tiomorfolino, S,S-dióxido de tiomorfolino). En algunas modalidades, los átomos de nitrógeno de los grupos cicloheteroalquilo pueden contener un sustituyente, por ejemplo 25 un grupo -L'-R<sup>5</sup> ó -L'-R<sup>10</sup>, en donde L', R<sup>5</sup> y R<sup>10</sup> son tal como se



describe en la presente invención. Los grupos cicloheteroalquilo también pueden contener uno o más grupos oxo, tal como ftalimidilo, piperidonilo, oxazolidinonilo, 2,4(1H,3H)-dioxo-pirimidinil, piridin-2(1H)-onilo, y similares. Los ejemplos de  
5 grupos cicloheteroalquilo incluyen, entre otros morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrozolidinilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, piperazinilo, y similares. En algunas modalidades, los grupos  
10 cicloheteroalquilo pueden ser sustituidos opcionalmente con hasta cuatro grupos seleccionados independientemente de -L'-R<sup>5</sup> y -L'-R<sup>10</sup>, en donde L', R<sup>5</sup> y R<sup>10</sup> son tal como se describen en la presente invención.

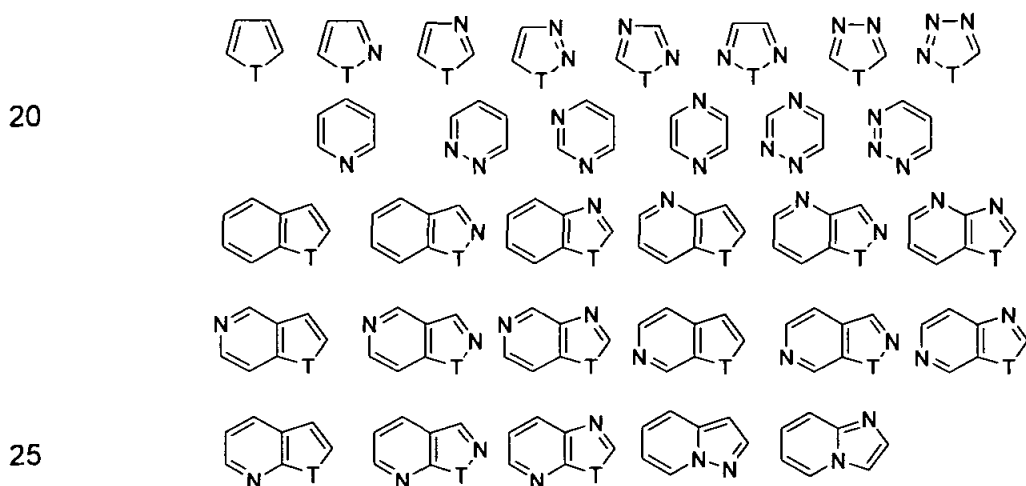
Tal como se utiliza en la presente invención, "arilo" se  
15 refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico aromático o un sistema de anillo policíclico en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillo es un anillo de hidrocarburo aromático y cualquier otro anillo aromático en el sistema de anillo se incluye únicamente hidrocarburos. En  
20 algunas modalidades, un grupo arilo monocíclico puede tener de 6 a 14 átomos de carbono y un grupo arilo policíclico que puede tener de 8 a 14 átomos de carbono. El grupo arilo puede ser unido en forma covalente a la estructura química definida en cualquier átomo(s) de carbono que de cómo resultado una  
25 estructura estable. En algunas modalidades, un grupo arilo



puede tener únicamente anillos carbocíclicos aromáticos, por ejemplo, grupos fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antracenilo, fenantrenilo, y similares. En otras modalidades, un grupo arilo puede ser un sistema de anillo policíclico en el cual al menos un anillo carbocíclico aromático está fusionado (por ejemplo, tiene un enlace en común con) a uno o más anillos cicloalquilo o cicloheteroalquilo. Los ejemplos de dichos grupos arilo incluyen, entre otros, derivados benzo de ciclopentano (por ejemplo, un grupo indanilo, el cual es un cicloalquilo 5,6-bicíclico/sistema de anillo aromático), ciclohexano (por ejemplo, un grupo tetrahidronaftilo, el cual es cicloalquilo 6,6-bicíclico/sistema de anillo aromático), imidazolina (por ejemplo, un grupo bencimidazolinilo, el cual es un cicloheteroalquilo 5,6-bicíclico/sistema de anillo aromático), y pirano (por ejemplo, un grupo cromenilo, el cual es un cicloheteroalquilo 6,6-bicíclico/sistema de anillo aromático). Otros ejemplos de grupos arilo incluyen grupos benzodioxanilo, benzodioxolilo, cromanilo, indolinilo, y similares. En algunas modalidades, cada grupo arilo puede ser sustituido opcionalmente con hasta cuatro grupo seleccionados independientemente de  $-L'-R^5$  y  $-L'-R^{10}$ , en donde  $L'$ ,  $R^5$  y  $R^{10}$  son tal como se describe en la presente invención.

Tal como se utiliza en la presente invención, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico aromático que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de O, N, y S o un sistema de anillo policíclico en donde al menos uno

de los anillos en el sistema de anillo es aromático y contiene al menos un heteroátomo de anillo. Un grupo heteroarilo, como una totalidad, puede tener de 5 a 14 átomos de anillo y contener de 1 a 5 heteroátomos de anillo. En algunas modalidades, los grupos heteroarilo pueden incluir anillos heteroarilo monocíclicos fusionados a uno o más anillos carbocíclicos aromáticos, anillos carbocíclicos no aromáticos, o anillos cicloheteroalquilo no aromáticos. El grupos heteroarilo puede ser unido en forma covalente a la estructura química definida en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado una estructura estable. Generalmente, los anillos heteroarilo no contienen enlaces O-O, S-S, o S-O. Sin embargo, uno o más átomos N ó S en un grupo heteroarilo puede ser oxidado (por ejemplo, N-óxido de piridina, S-óxido de tiofeno, S,S-dióxido de tiofeno). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, los sistemas de anillo monocíclico y 5-6 bicíclico de 5 miembros o 6 miembros que se muestra a continuación:



en donde T, es O, S, NH, N-L'-R<sup>5</sup>, o N-L'-R<sup>10</sup>, en donde -L'-R<sup>5</sup> y R<sup>10</sup> son como se define en la presente invención. Los ejemplos de dichos anillos heteroarilo incluyen grupos pirrolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, quinolilo, 2-metilquinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, quinazolilo, benzotriazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxalilo, benzocadiazolilo, benzoxazolilo, cinolinilo, 1H-indazolilo, 2H-indazolilo, indolizinilo, isobenzofurilo, naftiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, piridopirimidinilo, piridopirazinilo, piridopiridazinilo, tienotiazolilo, tienoxazolilo, tienoimidazolilo, y similares. Los ejemplos adicionales de grupos heteroarilo incluyen 4,5,6,7-tetrahydroindolilo, tetrahydroquinolinilo, benzotienopiridinilo, benzofuopiridinilo, y similares. En algunas modalidades, los grupos heteroarilo pueden ser sustituidos con hasta cuatro grupos seleccionados independientemente de -L'-R<sup>5</sup> ó -L'-R<sup>10</sup>, en donde L', R<sup>5</sup> y R<sup>10</sup> son tal como se describe en la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden incluir "grupo divalente" referido en la presente invención como un grupo de enlace con la capacidad de formar un enlace covalente

con otras dos porciones. Por ejemplo, los compuestos aquí descritos pueden incluir un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo divalente, tal como, por ejemplo, un grupo metileno.

Tal como se utiliza en la presente invención, un "grupo de  
5 partida" ("LG") se refiere a un átomo cargado o no cargado (o grupo de átomo) que puede ser desplazado como una especie estable como resultado, por ejemplo, de una reacción de sustitución o eliminación. Los ejemplos de grupo de partida incluyen pero no se limitan a haluro (por ejemplo, Cl, Br, I),  
10 azida (N<sub>3</sub>), tiocianato (SCN), nitro (NO<sub>2</sub>), cianato (CN), tosilato (toluensulfonato, OTs), mesilato (metansulfonato, OMs), brosilato (p-bromobencensulfonato, OBs), nosilato (4-nitrobencensulfonato, ONs), agua (H<sub>2</sub>O), amoníaco (NH<sub>3</sub>) y triflato (triflurometansulfonato, OTf).

15 En varios lugares en la presente especificación, se describen sustituyentes de compuestos en grupos o en rangos. Se pretende de manera específica que la descripción incluya cada una de las sub-combinaciones individuales de los miembros de dichos grupos y rangos. Por ejemplo, el término  
20 "C<sub>1-10</sub> alquilo" está proyectado específicamente para describir en forma individual C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>1-10</sub>, C<sub>1-9</sub>, C<sub>1-8</sub>, C<sub>1-7</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-10</sub>, C<sub>2-9</sub>, C<sub>2-8</sub>, C<sub>2-7</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>3-10</sub>, C<sub>3-9</sub>, C<sub>3-8</sub>, C<sub>3-7</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>4-10</sub>, C<sub>4-9</sub>, C<sub>4-8</sub>, C<sub>4-7</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>5-10</sub>, C<sub>5-9</sub>, C<sub>5-8</sub>, C<sub>5-7</sub>, C<sub>5-6</sub>, C<sub>6-10</sub>, C<sub>6-9</sub>, C<sub>6-8</sub>,  
25 C<sub>6-7</sub>, C<sub>7-10</sub>, C<sub>7-9</sub>, C<sub>7-8</sub>, C<sub>8-10</sub>, C<sub>8-9</sub>, y C<sub>9-10</sub> alquilo. A manera de

otro ejemplo, el término "grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros" está proyectado específicamente para describir en forma individual un grupo heteroarilo que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 5-14, 5-13, 5-12, 5-11, 5-10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 6-14, 6-13, 6-12, 6-11, 6-10, 6-9, 6-8, 6-7, 7-14, 7-13, 7-12, 7-11, 7-10, 7-9, 7-8, 8-14, 8-13, 8-12, 8-11, 8-10, 8-9, 9-14, 9-13, 9-12, 9-11, 9-10, 10-14, 10-13, 10-12, 10-11, 11-14, 11-13, 11-12, 12-14, 12-13, ó 13-14 átomos de anillo; y la frase "opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos" está proyectado específicamente para describir en forma individual un grupo químico que incluye 0, 1, 2, 3, 4, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1, 1-4, 1-3, 1-2, 2-4, 2-3, y 3-4 grupos.

Los compuestos aquí descritos pueden contener un átomo asimétrico (también referido como un centro quirálico) y en algunos de los compuestos pueden contener uno o más centros asimétricos, los cuales pueden dar surgimiento a isómeros (enantiómeros) y diastereómeros (isómeros geométricos) ópticos. Los compuestos de la presente invención también incluyen los isómeros y diastereómeros ópticos en sus formas enantioméricamente puras respectivas, es decir estereoisómeros (+) y (-), en mezclas racémicas, y en otras mezclas de los estereoisómeros (+) y (-), así como sales, hidratos, y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los isómeros ópticos en forma pura o en una mezcla enantiomérica enriquecida pueden obtenerse mediante

procedimientos estándar conocidos para los expertos en la técnica, los cuales incluyen, pero no se limitan a, separación quirállica, formación de sal diastereomérica, resolución cinética y síntesis asimétrica. Las enseñanzas de la presente invención

5 también comprenden isómeros *cis* y *trans* de los compuestos que contienen porciones alqueno (por ejemplo, alquenos e iminas). Atmósfera deberá quedar entendido que la presente invención comprende todos los posibles regioisómeros y mezclas de los mismos, los cuales pueden ser obtenidos en

10 forma pura o en una mezcla sustancialmente enriquecida a través de procedimientos de separación estándar conocidos para los expertos en la técnica, incluyendo pero sin limitarse a, cromatografía de columna, cromatografía de capa delgada, cromatografía de cama de movimiento simulado o cromatografía

15 líquida de alto desempeño.

La presente invención incluye todos los compuestos etiquetados en forma isotópica farmacéuticamente aceptables de la fórmula (I), en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa

20 atómica o número atómico diferente a la masa atómica o número atómico normalmente encontrado en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la presente invención comprenden isótopos de hidrógeno, tal como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tal como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ ,

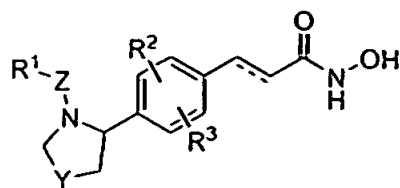
25 cloro, tal como  $^{36}\text{Cl}$ , fluoro, tal como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tal como  $^{123}\text{I}$  y

$^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tal como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tal como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ , y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tal como  $^{32}\text{P}$ , y azufre, tal como  $^{35}\text{S}$ .

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada o requerimientos de dosificación reducidos, y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

Los compuestos etiquetados en forma isotópica de la fórmula (I), generalmente pueden ser preparados mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnicas o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y secciones adjuntas utilizando un reactivo etiquetado en forma isotópica adecuado en lugar del reactivo no etiquetado empleado previamente.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula I



I;

y sales, hidratos, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos

en donde:

$\equiv$  , es a) un enlace simple ó b) un enlace doble;

Y y Z son independientemente a) -L-, b) -L-O-L-, c) -L-S(O)<sub>m</sub>-L-, o d) -L-NR<sup>4</sup>-L:

L, en cada surgimiento, es a) un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo  
5 divalente, b) un grupo C<sub>1-10</sub> alqueno divalente, c) un grupo C<sub>2-10</sub> alquino divalente, o d) un enlace covalente, en donde cada uno de a)-c) es opcionalmente sustituido con 1 a 4-L'-R<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> es a) H, b) un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo, c) un grupo C<sub>2-10</sub> alqueno, e) un grupo C<sub>3-14</sub> cicloalquilo, f) un grupo C<sub>6-14</sub> arilo,  
10 g) un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, o h) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada uno de b) a h) es sustituido opcionalmente con 1 a 4 grupos -L'-R<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente a) H, b) halógeno, c) -NO<sub>2</sub>, d) -CN, e) un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo, f) un grupo C<sub>2-10</sub> alqueno, g) un grupo C<sub>2-10</sub> alquino, h) un grupo C<sub>3-14</sub> cicloalquilo, i) un grupo C<sub>6-14</sub> arilo, j) un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, k) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, l) un grupo C<sub>1-10</sub> alcoxi, m) un grupo -NC<sub>1-10</sub> alquilo, n) C(O)C<sub>1-10</sub> alquilo, y o) C(O)OC<sub>1-10</sub> alquilo, en  
15 donde cada uno de e) a o) es sustituido opcionalmente con 1 a 4 grupos -L'-R<sup>7</sup>;

R<sup>4</sup> es a) H, b) -C(O)OR<sup>6</sup>, o c) un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo;

R<sup>5</sup>, en cada surgimiento, es a) halógeno, b) -CN, c) -NO<sub>2</sub>, d) oxo, e) -N-L'-R<sup>6</sup>, f) -O-L'-R<sup>6</sup>, g) -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, h) un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo, i) un grupo C<sub>2-10</sub> alqueno, j) un grupo C<sub>2-10</sub> alquino, k)  
25



un grupo C<sub>3-14</sub> cicloalquilo, l) un grupo C<sub>6-14</sub> arilo, m) un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, o n) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada uno de h) a n) es opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos -L'-R<sup>10</sup>;

5        R<sup>6</sup>, en cada surgimiento, es a) H, b) -OR<sup>8</sup>, c) -S(O)<sub>m</sub>R<sup>8</sup>, o d) un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos -L'-R<sup>10</sup>;

      R<sup>7</sup> es a) H, b), -OR<sup>8</sup>, c) -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, d) un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo, e) un grupo C<sub>2-10</sub> alquenilo, f) un grupo C<sub>2-10</sub> alquinilo, g) un  
10 grupo C<sub>3-14</sub> cicloalquilo, h) un grupo C<sub>6-14</sub> arilo, i) un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, o j) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada uno de d) a j) es sustituido opcionalmente con de 1 a 4 grupos -L'-R<sup>10</sup>;

      R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, en cada surgimiento, son independientemente a)  
15 H, b) un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo, c) un grupo C<sub>2-10</sub> alquenilo, d) un grupo C<sub>2-10</sub> alquinilo, e) un grupo C<sub>3-14</sub> cicloalquilo, f) un grupo C<sub>6-14</sub> arilo, g) un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, o h) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada uno de b) a h) es sustituido opcionalmente con de 1 a 4 grupos -L'-  
20 R<sup>10</sup>;

      R<sup>10</sup> en cada surgimiento, a) halógeno, b) -CN, c) -NO<sub>2</sub>, d) oxo, e) -OH, f) -NH<sub>2</sub>, g) -NH(C<sub>1-10</sub> alquil), h) -N(C<sub>1-10</sub> alquil)<sub>2</sub>, i) -CHO, j) -C(O)-C<sub>1-10</sub> alquilo, k) -C(O)OH, l) -C(O)-OC<sub>1-10</sub> alquil, m), -C(O)SH, n) -C(O)SC<sub>1-10</sub> alquilo, o) -C(O)NH<sub>2</sub>, p) -  
25 C(O)NH(C<sub>1-10</sub> alquil), q) -C(O)N(C<sub>1-10</sub> alquil), r) -C(S)H, s) -

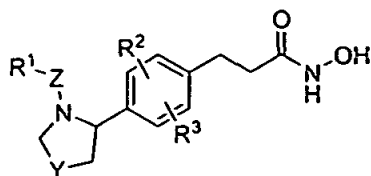
C(S)-C<sub>1-10</sub> alquilo, t) -C(S)NH<sub>2</sub>, u) -C(S)NH(C<sub>1-10</sub> alquil), v) -  
 C(S)N(C<sub>1-10</sub> alquil), w) -C(NH)H, x) -C(NH)C<sub>1-10</sub> alquilo, y) -  
 C(NH)NH<sub>2</sub>, z) -C(NH)NH(C<sub>1-10</sub> alquil), aa) -C(NH)N(C<sub>1-10</sub> alquil)<sub>2</sub>,  
 ab) -C(NC<sub>1-10</sub> alquil)H, ac) -C(NC<sub>1-10</sub> alquil), -C<sub>1-10</sub> alquilo, ad) -  
 5 C(NC<sub>1-10</sub> alquil)NH(C<sub>1-10</sub> alquil), ae) -C(NC<sub>1-10</sub> alquil)N(C<sub>1-10</sub>  
 alquil), af) -S(O)<sub>m</sub>H, ag) -S(O)<sub>m</sub>-C<sub>1-10</sub> alquil, ah) -S(O)<sub>2</sub>OH, ai) -  
 S(O)<sub>m</sub>-OC<sub>1-10</sub> alquilo, aj) -S(O)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>, ak) -S(O)<sub>m</sub>NH(C<sub>1-10</sub> alquil),  
 al) -S(O)<sub>m</sub>N(C<sub>1-10</sub> alquil)<sub>2</sub>, am) -Si(C<sub>1-10</sub> alquil), an) un grupo C<sub>1-10</sub>  
 alquilo, ao) un grupo alquenilo C<sub>2-10</sub>, ap) un grupo C<sub>2-10</sub>  
 10 alquinilo, aq) un grupo C<sub>1-10</sub> alcoxi, ar) un grupo C<sub>1-10</sub>  
 haloalquilo, as) un grupo C<sub>3-14</sub> cicloalquilo, at) un grupo C<sub>6-14</sub>  
 arilo, au) un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, o av)  
 un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros;

L', en cada surgimiento, es a) un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo  
 15 divalente, b) un grupo C<sub>2-10</sub> alquenilo divalente, c) un grupo C<sub>2-10</sub>  
 alquinilo divalente, d) un grupo C<sub>1-10</sub> haloalquilo divalente, d)  
 un grupo C<sub>1-10</sub> alcoxi divalente, o f) un enlace covalente; y

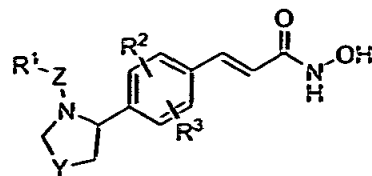
m, en cada surgimiento, es 0, 1 ó 2.

En algunas modalidades,  $\text{---}$ , puede ser un enlace simple.

20 En algunas modalidades,  $\text{=}$ , puede ser un enlace doble. Por  
 ejemplo, el enlace doble puede ser un enlace doble-*cis* (es  
 decir, un enlace doble -Z) o un enlace doble-*trans* (es decir, un  
 enlace doble-E). En ciertas modalidades,  $\text{=}$  puede ser un  
 enlace doble-*trans*. Por consiguiente, el compuesto de la  
 25 presente invención puede tener la fórmula Ia, o fórmula Ib:



Ia



o Ib;

5

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $Z$  son tal como se define anteriormente.

En varias modalidades,  $R^1$  puede ser H, un grupo  $C_{2-10}$  alquenilo, un grupo  $C_{2-10}$  alquinilo, un grupo  $C_{3-14}$  cicloalquilo, un grupo arilo  $C_{6-14}$ , un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada uno de los grupos  $C_{2-10}$  alquenilo, el grupo  $C_{2-10}$  alquinilo, el grupo  $C_{3-14}$  cicloalquilo, el grupo  $C_{6-14}$  arilo el grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, o el grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, puede ser sustituido opcionalmente con de 1 a 4 grupos  $-L'-R^5$ , y  $-L'$  y  $R^5$  son tal como se describe en la presente invención. Por ejemplo,  $R^1$  puede ser H, un grupo  $C_{2-10}$  alquenilo, un grupo  $C_{3-14}$  cicloalquilo, o un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, en donde cada uno de los grupos  $C_{2-10}$  alquenilo, el grupo  $C_{3-14}$  cicloalquilo, y el grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, puede ser sustituido opcionalmente con de 1 a 4 grupos  $-L'-R^5$ , y  $-L'$  y  $R^5$  son tal como se define en la presente invención.

En algunas modalidades,  $R^1$  puede ser un grupo  $C_{2-10}$  alquenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos  $-L'-R^5$ , y

25

-L' y R<sup>5</sup> son tal como se define en la presente invención. Por ejemplo, R<sup>1</sup> puede tener un grupo C<sub>2-10</sub> alqueno opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de -CN, -NO<sub>2</sub>, y un grupo C<sub>1-10</sub> haloalquilo.

- 5 En ciertas modalidades, R<sup>1</sup> puede ser un grupo C<sub>2-10</sub> alqueno opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de -CN, -NO<sub>2</sub>, y CF<sub>3</sub>. En modalidades particulares, R<sup>1</sup> puede ser 2,2-dicloroetenilo.

- En algunas modalidades, R<sup>1</sup> puede ser un grupo C<sub>3-14</sub> cicloalquilo o un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente con 1 a 4 grupos -L'-R<sup>5</sup>, en donde -L' y R<sup>5</sup> son tal como se define en la presente invención. En ciertas modalidades, R<sup>1</sup> puede ser seleccionado de un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, y un grupo cicloheptilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente con de 1 a 4 grupos -L'-R<sup>5</sup>, en donde -L' y R<sup>5</sup> son tal como se define en la presente invención. En modalidades particulares, R<sup>1</sup> puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo. En ciertas modalidades, R<sup>1</sup> puede ser de un grupo pirrolidilo, un grupo piperidilo, un grupo tetrahidrofurano, y un grupo tetrahidropirano, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente con de 1 a 4 grupos -L'-R<sup>5</sup>, en donde -L' y R<sup>5</sup> son tal como se define en la presente invención. En modalidades particulares, R<sup>1</sup> puede ser tetrahidropirano.

En algunas modalidades,  $R^1$  puede ser un grupo  $C_{6-14}$  arilo o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente con de 1 a 4 grupos - $L'-R^5$ , en donde - $L'$  y  $R^5$  son tal como se define en la presente invención. En ciertas modalidades,  $R^1$  puede ser un grupo fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -CN,  $NO_2$ , un grupo  $C_{1-10}$  alquilo, un grupo  $C_{3-14}$  cicloalquilo, un grupo  $C_{6-14}$  arilo, en donde cada uno de los grupos  $C_{1-10}$  alquilo, el grupo  $C_{3-14}$  cicloalquilo y el grupo  $C_{6-14}$  arilo puede ser sustituido opcionalmente con de 1 a 4 grupos - $L'-R^{10}$ , en donde - $L'$  y  $R^{10}$  son tal como se define en la presente invención. En modalidades particulares,  $R^1$  puede ser un grupo fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de F, Cl, - $NO_2$ , -OH, - $OCH_3$ , y metilo.

En varias modalidades,  $R^1$  puede ser un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos - $L'-R^5$ , en donde - $L'$  y  $R^5$  son tal como se define en la presente invención. Por ejemplo, el grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros puede ser seleccionado de:



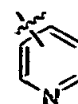
i,



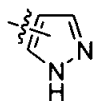
ii,



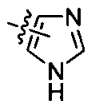
iii,



iv,



v,



vi,



vii



viii,

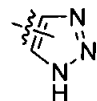
5



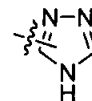
ix,



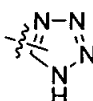
x,



xi,



y xii,



xiii,

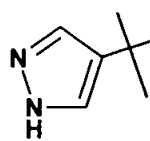
10

en donde cada uno de i a xiii puede ser fusionado  
opcionalmente a un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6  
miembros y puede ser sustituido opcionalmente con de 1 a 4 -  
L'-R<sup>5</sup>, en donde -L' y R<sup>5</sup> son tal como se define en la presente  
15 invención

En algunas modalidades, R<sup>1</sup> puede ser seleccionado de i a  
xiii, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente  
con de 1 a 4 grupos -L'-R<sup>5</sup>, en donde R<sup>5</sup> puede ser halógeno, -  
NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>, un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo, un grupo C<sub>2-10</sub> alquenilo,  
20 un grupo C<sub>2-10</sub> alquinilo, un grupo C<sub>3-14</sub> cicloalquilo, un grupo  
C<sub>6-14</sub> arilo, un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, y un  
grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada uno de  
los grupos C<sub>1-10</sub> alquilo, el grupo C<sub>2-10</sub> alquenilo, el grupo C<sub>2-10</sub>  
alquinilo, el grupo C<sub>3-14</sub> cicloalquilo, el grupo C<sub>6-14</sub> arilo, un  
25 grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, y un grupo

heteroarilo de 5 a 14 miembros pueden ser sustituidos  
 opcionalmente con de 1 a 4 grupos  $L^1-R^5$ , y  $-L^1$ ,  $R^7$  y  $R^{10}$  son tal  
 como se define en la presente invención. En ciertas  
 modalidades,  $R^1$  puede ser seleccionado de i a xiii, cada uno de  
 5 los cuales puede ser sustituido opcionalmente con de 1 a 4  
 grupos seleccionados independientemente de  $-NO_2$ ,  $-S(O)_m R^7$ ,  $-$   
 $(C_{1-10}$  alquil)- $(C_{3-14}$  cicloalquil),  $-(C_{1-10}$  alquil)- $(C_{6-14}$  aril),  $-(C_{1-10}$   
 alquil)- $(cicloheteroalquilo$  de 3 a 14 miembros),  $-(C_{1-10}$  alquil)-  
 (heteroarilo de 5 a 14),  $-(C_{1-10}$  alcoxi)- $(C_{3-14}$  cicloalquil),  $-(C_{1-10}$   
 10 alcoxi)- $(C_{6-14}$  aril),  $-(C_{1-10}$  alcoxi)- $(cicloheteroalquilo$  de 3 a 14  
 miembros),  $-(C_{1-10}$  alcoxi)- $(heteroarilo$  de 5 a 14), un grupo  $C_{1-10}$   
 alquilo, un grupo  $C_{2-10}$  alquenilo, un grupo  $C_{2-10}$  alquinilo, un  
 grupo  $C_{3-14}$  cicloalquilo, un grupo  $C_{6-14}$  arilo, un grupo  
 cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, y un grupo heteroarilo  
 15 de 5 a 14 miembros, en donde cada uno de los grupos  $C_{1-10}$   
 alquilo, el grupo  $C_{2-10}$  alquenilo, el grupo  $C_{2-10}$  alquinilo, el  
 grupo  $C_{1-10}$  alcoxi, grupos  $C_{3-14}$  cicloalquilo, grupos  $C_{6-14}$  arilo,  
 grupos cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, y grupos  
 heteroarilo de 5 a 14 miembros puede ser sustituido  
 20 opcionalmente con de 1 a 4 grupos  $L^1-R^5$ , y  $-L^1$ ,  $R^7$  y  $R^{10}$  son tal  
 como se define en la presente invención. En modalidades,  
 particulares,  $R^1$  puede ser un grupo pirazolilo opcionalmente  
 sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionados  
 independientemente de F, Cl, Br,  $-OH-$ ,  $-CF_3$ , metilo, etilo, n-  
 25 propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, 2-metilo-propil, 2,2-dimetil

propilo, propinilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, ciclopropilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, fenilo, y trifluorometilo. En modalidades particulares, R<sup>1</sup> puede ser un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo triazolilo, o un grupo tetrazolilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente con de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, -CF<sub>3</sub>, metilo, etilo, i-propilo, t-butilo, (trimetilsilil)metilo, bencilo, 2-benzoxietilo, fenilo, 4-aminofenilo.

En una modalidad, R<sup>1</sup> puede ser . En otra modalidad, R<sup>1</sup> puede ser disustituido con metilo.

En algunas modalidades, R<sup>1</sup> puede ser un grupo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos -L'-R<sup>5</sup>, y -L' y R<sup>5</sup> son tal como se define en la presente invención. Por ejemplo, el grupo heteroarilo bicíclico puede ser seleccionado de un grupo indolilo, un grupo pirazolopiridilo, un grupo pirrolopiridinilo, un grupo imidazopiridilo, un grupo benzoisoxazolilo, un grupo indazolilo, y un grupo imidazotiazolilo. En ciertas modalidades, R<sup>1</sup> puede ser un grupo indolilo, un grupo pirazolo[1,5-a]piridilo, un grupo pirrolo[2,3-b]piridinilo, o un grupo imidazo[1,2-a]piridinilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente con de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, metilo, etilo, i-propilo, t-butilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, fenilo,



piridilo, y pirazinilo.

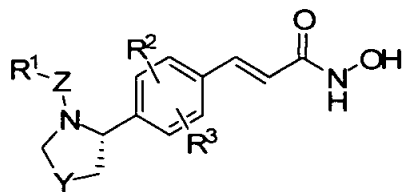
En varias modalidades,  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser independientemente H o halógeno. En algunas modalidades,  $R^2$  puede ser seleccionado de H, F, Cl y Br. En algunas  
5 modalidades,  $R^3$  puede ser seleccionado de H, F, Cl y Br.

En varias modalidades, Y puede ser -L- o -L-NR<sup>4</sup>-L-, y L y  $R^4$  son como se define en la presente invención. En algunas modalidades, Y puede ser -L-NR<sup>4</sup>-L-, en donde  $R^4$  puede ser seleccionado de H, -C(O)OR<sup>6</sup> y un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo, y L y  $R^6$   
10 son tal como se define en la presente invención. En modalidades particulares, Y puede ser seleccionado del -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, NHCH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, y -N(C(O)O-t-Bu)CH<sub>2</sub>-. En una modalidad preferida, Y puede ser -CH<sub>2</sub>-.

En varias modalidades, Z puede ser un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo  
15 divalente opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de oxo, =N-R<sup>6</sup>, y -OH, en donde  $R^6$  es tal como se define en la presente invención. Por ejemplo, Z puede ser seleccionado de -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(O)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(OH)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, y -  
20 CH<sub>2</sub>C(=NOH). En una modalidad adicional, Z puede ser -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

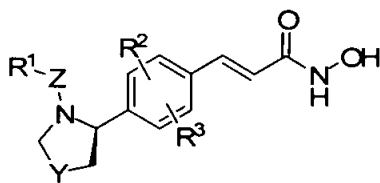
En algunas modalidades, los compuestos de las enseñanzas de la presente invención pueden tener la fórmula II":

101



II', o

5

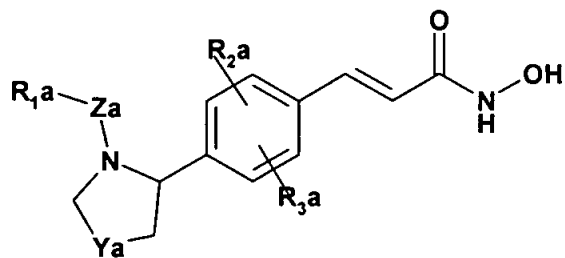


II'';

Incluyendo sales, hidratos, ésteres y profármacos  
 10 farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , L, Y y Z son tal como se define en la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención incluye  
 compuestos de la fórmula Ia:

15



Ia

o una sal, hidrato, o éster farmacéuticamente aceptable  
 20 del mismo,

en donde:

Ya es a)  $-\text{CH}_2-$ ;

Za es a)  $-\text{CH}_2-$ , b)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , o c)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

$R^1$  es un grupo  $\text{C}_{6-14}$  arilo, un grupo cicloheteroalquilo de 3  
 25 a 14 miembros, o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, en

donde  $R^{1a}$  es opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos  $-La-R^{5a}$ ;

La es a) un grupo  $C_{1-10}$  alquilo divalente, b) un grupo  $C_{2-10}$  alquenilo divalente, c) un grupo  $C_{2-10}$  alquinilo divalente, o d) un enlace covalente, en donde cada uno de a) a c) es sustituido  
5 opcionalmente con de 1 a 4- $La'-R^{5a}$ ;

$R^{2a}$  y  $R^{3a}$  son independientemente a) H, b) halógeno, c)  $-NO_2$ , d)  $-CN$ , e) un grupo  $C_{1-10}$  alquilo, f) un grupo  $C_{2-10}$  alquenilo, g) un grupo  $C_{2-10}$  alquinilo, h) un grupo  $C_{3-14}$   
10 cicloalquilo, i) un grupo  $C_{6-14}$  arilo, j) un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, k) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, l) un grupo  $C_{1-10}$  alcoxi, m) un grupo  $-NC_{1-10}$  alquilo, n)  $C(O)C_{1-10}$  alquilo, y o)  $C(O)OC_{1-10}$  alquilo, en donde cada uno de e) a o) es sustituido opcionalmente con 1 a  
15 4 grupos  $-L'-R^{7a}$ ;

$R^{5a}$ , en cada surgimiento, es a) halógeno, b)  $-CN$ , c)  $-NO_2$ , d) oxo, e)  $-N-L'-R^{6a}$ , f)  $-O-L'-R^{6a}$ , g)  $-S(O)_mR^7$ , h) un grupo  $C_{1-10}$  alquilo, i) un grupo  $C_{2-10}$  alquenilo, j) un grupo  $C_{2-10}$  alquinilo, k) un grupo  $C_{3-14}$  cicloalquilo, l) un grupo  $C_{6-14}$  arilo, m) un grupo  
20 cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, o n) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada uno de h) a n) es opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos  $-L'-R^{10a}$ ;

$R^{6a}$ , en cada surgimiento, es a) H, b)  $-OR^{8a}$ , c)  $-S(O)_mR^{8a}$ , o d) un grupo  $C_{1-10}$  alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 4  
25 grupos  $-L'-R^{10a}$ ;

102

$R^{7a}$  es a) H, b),  $-OR^{8a}$ , c)  $-NR^{8a}R^{9a}$ , d) un grupo  $C_{1-10}$  alquilo, e) un grupo  $C_{2-10}$  alquenilo, f) un grupo  $C_{2-10}$  alquinilo, g) un grupo  $C_{3-14}$  cicloalquilo, h) un grupo  $C_{6-14}$  arilo, i) un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, o j) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada uno de d) a j) es sustituido opcionalmente con de 1 a 4 grupos  $-L'-R^{10a}$ ;

$R^{8a}$  y  $R^{9a}$ , en cada surgimiento, son independientemente a) H, b) un grupo  $C_{1-10}$  alquilo, c) un grupo  $C_{2-10}$  alquenilo, d) un grupo  $C_{2-10}$  alquinilo, e) un grupo  $C_{3-14}$  cicloalquilo, f) un grupo  $C_{6-14}$  arilo, g) un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, o h) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada uno de b) a h) es sustituido opcionalmente con de 1 a 4 grupos  $-L'-R^{10a}$ ;

$R^{10a}$  en cada surgimiento, es a) halógeno, b)  $-CN$ , c)  $-NO_2$ , d) oxo, e)  $-OH$ , f)  $-NH_2$ , g)  $-NH(C_{1-10} \text{ alquil})$ , h)  $-N(C_{1-10} \text{ alquil})_2$ , i)  $-CHO$ , j)  $-C(O)-C_{1-10} \text{ alquilo}$ , k)  $-C(O)OH$ , l)  $-C(O)-OC_{1-10} \text{ alquilo}$ , m),  $-C(O)SH$ , n)  $-C(O)SC_{1-10} \text{ alquilo}$ , o)  $-C(O)NH_2$ , p)  $-C(O)NH(C_{1-10} \text{ alquil})$ , q)  $-C(O)N(C_{1-10} \text{ alquil})$ , r)  $-C(S)H$ , s)  $-C(S)-C_{1-10} \text{ alquilo}$ , t)  $-C(S)NH_2$ , u)  $-C(S)NH(C_{1-10} \text{ alquil})$ , v)  $-C(S)N(C_{1-10} \text{ alquil})$ , w)  $-C(NH)H$ , x)  $-C(NH)C_{1-10} \text{ alquilo}$ , y)  $-C(NH)NH_2$ , z)  $-C(NH)NH(C_{1-10} \text{ alquil})$ , aa)  $-C(NH)N(C_{1-10} \text{ alquil})_2$ , ab)  $-C(NC_{1-10} \text{ alquil})H$ , ac)  $-C(NC_{1-10} \text{ alquil}), -C_{1-10} \text{ alquilo}$ , ad)  $-C(NC_{1-10} \text{ alquil})NH(C_{1-10} \text{ alquil})$ , ae)  $-C(NC_{1-10} \text{ alquil})N(C_{1-10} \text{ alquil})$ , af)  $-S(O)_mH$ , ag)  $-S(O)_m-C_{1-10} \text{ alquilo}$ , ah)  $-S(O)_2OH$ , ai)  $-S(O)_m-OC_{1-10} \text{ alquilo}$ , aj)  $-S(O)_mNH_2$ , ak)  $-S(O)_mNH(C_{1-10} \text{ alquil})$ ,

al) -S(O)<sub>m</sub>N(C<sub>1-10</sub> alquil)<sub>2</sub>, am) -Si(C<sub>1-10</sub> alquil), an) un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo, ao) un grupo alquenilo C<sub>2-10</sub>, ap) un grupo C<sub>2-10</sub> alquinilo, aq) un grupo C<sub>1-10</sub> alcoxi, ar) un grupo C<sub>1-10</sub> haloalquilo, as) un grupo C<sub>3-14</sub> cicloalquilo, at) un grupo C<sub>6-14</sub> arilo, au) un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, o av) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros;

La, en cada surgimiento, es a) un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo divalente, b) un grupo C<sub>2-10</sub> alquenilo divalente, c) un grupo C<sub>2-10</sub> alquinilo divalente, d) un grupo C<sub>1-10</sub> haloalquilo divalente, d) un grupo C<sub>1-10</sub> alcoxi divalente, o f) un enlace covalente; y m, en cada surgimiento, es 0, 1 ó 2.

Los compuestos de las enseñanzas de la presente invención pueden ser seleccionados a partir de los compuestos de la Tabla 1.

Tabla 1

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                                    |
|----------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1              |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida |
| 2              |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[3-1H-indol-3-il]-propil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida        |

103

5

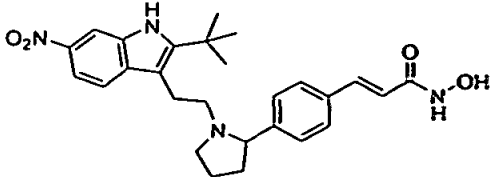
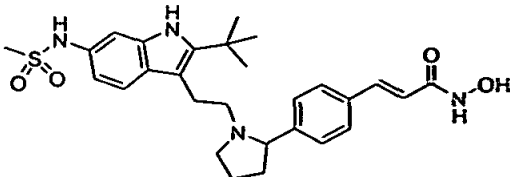
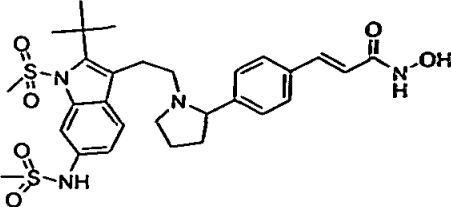
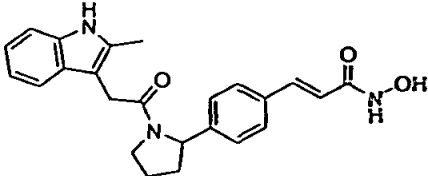
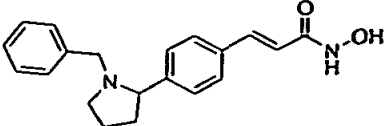
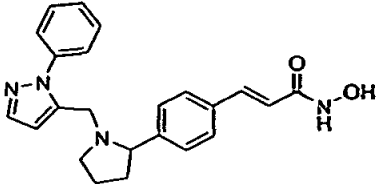
10

15

20

25

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                                                      |
|----------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3              |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(1H-indol-3-yl)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida                           |
| 4              |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida                      |
| 5              |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(indol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida                              |
| 6              |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida          |
| 7              |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-fenil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida                   |
| 8              |            | (E)-N-hidroxi-3-[4-(1-[2-(2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida |

| # de Compuesto | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                                |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9              |    | (E)-3-(4-{1-[2-(2-ter-butyl-6-nitro-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida                                |
| 10             |  | (E)-3-(4-{1-[2-(2-ter-butyl-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida                  |
| 11             |  | (E)-3-(4-{1-[2-(2-ter-butyl-1-metanosulfonil-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida |
| 12             |  | (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-yl)-acetil]-pirrolidin-2-yl}-fenil)-acrilamida                                           |
| 13             |  | (E)-3-(4-{1-bencil-pirrolidin-2-yl}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida                                                                       |
| 14             |  | (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-fenil-2H-pirazol-3-ilmetil]-pirrolidin-2-yl}-fenil)-acrilamida                                               |

108

5

10

15

20

25

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                                              |
|----------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15             |            | (E)-N-hidroxi-3-[4-(1-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-il]-fenil]-acrilamida          |
| 16             |            | (E)-3-[4-{1-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrolidin-2-il}-fenil]-N-hidroxi-acrilamida |
| 17             |            | (E)-N-hidroxi-3-[4-[(S)-1-(3-pirazol-1-il-propil)-pirrolidin-2-il]-fenil]-acrilamida                |
| 18             |            | (E)-N-hidroxi-3-[4-[(S)-1-fenilacetil-pirrolidin-2-il]-fenil]-acrilamida                            |
| 19             |            | (E)-N-hidroxi-3-[4-[(1-fenetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida                                   |
| 20             |            | (E)-N-hidroxi-3-[4-{1-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]pirrolidin-2-il}fenil]-acrilamida                   |



5

10

15

20

25

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                                    |
|----------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 21             |            | (E)-3-(4-((S)-1-(2-(4-fluoro-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida    |
| 22             |            | (E)-3-(4-((S)-1-(2-(4-cloro-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida     |
| 23             |            | (E)-3-(4-((S)-1-(2-(3,4-dicloro-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida |
| 24             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-(2-(4-nitro-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida     |
| 25             |            | (E)-3-(4-((S)-1-(2-(2-cloro-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida     |
| 26             |            | (E)-3-(4-((S)-1-(2-(2,4-dicloro-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida |

105

5

10

15

20

25

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                                          |
|----------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27             |            | (E)-3-(4-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida              |
| 28             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-{2-hidroxi-2-fenil}-etil)-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida                 |
| 29             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-(2-hidroxi-2-p-tolil-etil)-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida             |
| 30             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida    |
| 31             |            | (E)-3-(4-{1-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida     |
| 32             |            | (E)-3-(4-{1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida |

5

10

15

20

25

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                            |
|----------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 33             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-(3-fenil-propil)-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida         |
| 34             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-(2-piridin-2-il-etil)-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida    |
| 35             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-{(S)-1-(2-tiofen-3-il-etil)-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida |
| 36             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-(3-metil-butil)-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida          |
| 37             |            | (E)-3-(4-{1-(3,3-dicloro-alil)-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida       |
| 38             |            | (E)-3-(4-{(S)-1-ciclopropilmetil-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida     |

108

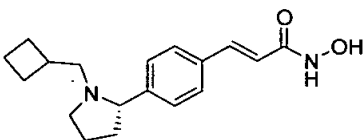
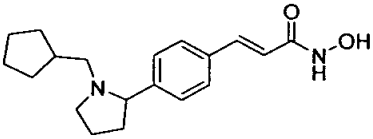
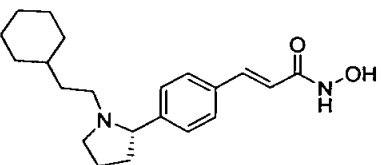
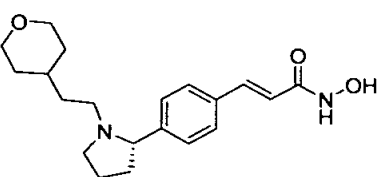
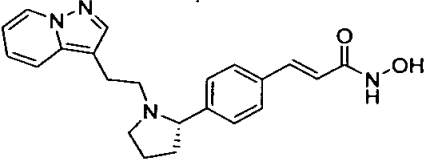
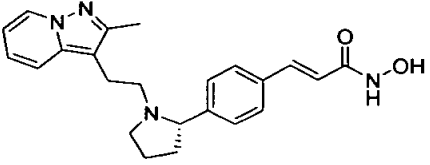
5

10

15

20

25

| # de Compuesto | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                      |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 39             |    | (E)-3-[4-[(S)-1-ciclobutilmetil-pirrolidin-2-il]-fenil]-N-hidroxi acrilamida                                |
| 40             |    | (E)-3-[4-(1-ciclopentilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi acrilamida                                   |
| 41             |   | (E)-3-[4-[(S)-1-(2-ciclohexil-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil]-N-hidroxi-acrilamida                            |
| 42             |  | (E)-N-hidroxi-3-[4-[(S)-1-[2-tetrahidropiran-4-il]-etil]-pirrolidin-2-il]-fenil]-acrilamida                 |
| 43             |  | (E)-N-hidroxi-3-[4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil]-acrilamida           |
| 44             |  | (E)-N-hidroxi-3-[4-[(S)-1-[2-(2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il]-fenil]-acrilamida |

5

10

15

20

25

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                                                                         |
|----------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 45             |            | (E)-N-hidroxi-3-{4-[(R)-1-{2-(2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil}-pírrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida                    |
| 46             |            | (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-{2-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil}-pírrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida           |
| 47             |            | (E)-3-{4-[(S)-1-{2-(2-etil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil}-pírrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida                     |
| 48             |            | (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-{2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-etil}-pírrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida |
| 49             |            | (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-{2-(2-pirazin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil}-pírrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida             |
| 50             |            | (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-{2-(2-piridin-3-il-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil}-pírrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida             |

10

5

10

15

20

25

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                                                            |
|----------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 51             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida             |
| 52             |            | (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-ter-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida |
| 53             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-[1-(2-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida                     |
| 54             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida        |
| 55             |            | (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida       |
| 56             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(3-metil-5-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida             |

5

10

15

20

25

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                                                                  |
|----------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 57             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-(2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida                     |
| 58             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-(2-(1H-pirazol-4-il)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida                                 |
| 59             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida                         |
| 60             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-(2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida                  |
| 61             |            | (E)-3-(4-((S)-1-(2-(1-ter-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida         |
| 62             |            | (E)-3-(4-((S)-1-(2-(1-ciclopropilmetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)- N-hidroxi-acrilamida |

108

5

10

15

20

25

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                                                                        |
|----------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 63             |            | (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-(2-pirazol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida                                            |
| 64             |            | (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-[2-(4-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida                                  |
| 65             |            | (E)-3-{4-[(S)-1-[2-(4-bromo-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida                                  |
| 66             |            | (E)-3-{4-[(S)-1-[2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida                              |
| 67             |            | (E)-N-hidroxi-3-{4-[1-[2-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida                               |
| 68             |            | (E)-3-{4-[(S)-1-[2-[3-(2,2-dimetil-propil)-5-hidroxi-4-metil-pirazol-1-il]-etil]-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida |



5

10

15

20

25

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                                                 |
|----------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 69             |            | (E)-3-(4-((S)-1-(2-(4-bromo-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etil)-pirolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acetamida |
| 70             |            | (E)-3-(4-((S)-1-(2-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)-etil)-pirolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acetamida     |
| 71             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-(2-(3-metil-pirazol-1-il)-etil)-pirolidin-2-il)-fenil)-acetamida             |
| 72             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-(2-(5-metil-pirazol-1-il)-etil)-pirolidin-2-il)-fenil)-acetamida             |
| 73             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-(2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil)-pirolidin-2-il)-fenil)-acetamida    |
| 74             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-(2-(imidazol-1-il)-etil)-pirolidin-2-il)-fenil)-acetamida                    |

100

5

10

15

20

25

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                                                                |
|----------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 75             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-{2-[(1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida                |
| 76             |            | (E)-3-(4-((S)-1-{2-[1-(2-benciloxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida    |
| 77             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-{2-[(1-trimetilsilanilmetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida |
| 78             |            | (E)-3-(4-((S)-1-{2-[(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida               |
| 79             |            | (E)-3-(4-((S)-1-{2-[1-(4-amino-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]etil]pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida        |
| 80             |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-{2-(2H-tetrazol-5-il-etil)pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida                                |

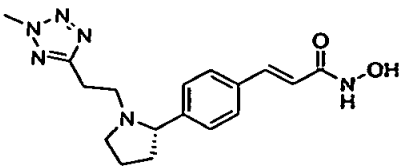
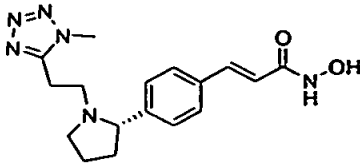
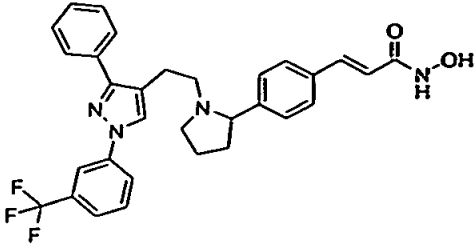
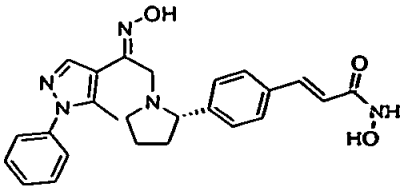
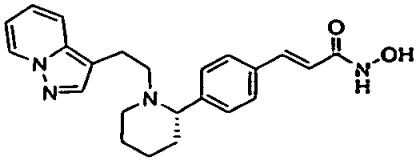
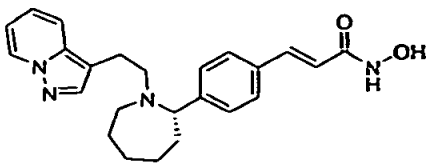
5

10

15

20

25

| # de Compuesto | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                   |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 81             |    | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-{2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-etil}píroldín-2-il)-fenil)-acrilamida                            |
| 82             |  | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-{2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-etil}píroldín-2-il)-fenil)-acrilamida                            |
| 83             |  | (E)-N-hidroxi-3-(4-((1-{2-(3-fenil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-il)-etil}píroldín-2-il)-fenil)-acrilamida     |
| 84             |  | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-{2-((Z)-hidroxímino)-2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-etil}píroldín-2-il)-fenil)-acrilamida |
| 85             |  | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-{2-pirazolo[1,5-a]píridín-3-il-etil}piperidín-2-il)-fenil)-acrilamida                          |
| 86             |  | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-{2-pirazolo[1,5-a]píridín-3-il-etil}-azepan-2-il)-fenil)-acrilamida                            |

10

5

10

15

20

25

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                                                                             |
|----------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 87             |            | éster ter-butílico de ácido 3-{4-[(E)-2-hidroxicarbamoil-vinil]-fenil}-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazina-1-carboxílico |
| 88             |            | (E)-N-hidroxi-3-{4-[4-metil-1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]]-azepan-2-il}-fenil)-acrilamida                                     |
| 89             |            | (E)-N-hidroxi-3-{4-[1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-azepan-2-il]-fenil}-acrilamida                                              |
| 90             |            | (E)-N-hidroxi-3-{4-[4-metil-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-piperazin-2-il]-fenil}-acrilamida                               |
| 91             |            | (E)-3-{3-fluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida                         |
| 92             |            | (E)-3-{3-cloro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida                          |

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                                                      |
|----------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 93             |            | (E)-3-{2-fluoro-4-[(S)-1-(2-pirazo[1,5-a]piridin-3-yl-ethyl)-piperidin-2-yl]-fenil}-N-hidroxi-acetamida     |
| 94             |            | (E)-3-{3,5-difluoro-4-[(S)-1-(2-pirazo[1,5-a]piridin-3-yl-ethyl)-piperidin-2-yl]-fenil}-N-hidroxi-acetamida |
| 95             |            | (E)-3-{4-[(S)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-yl)-etil)-piperidin-2-yl]-fenil}-N-hidroxi-acetamida           |
| 96             |            | (E)-3-{4-[(S)-1-(2-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-yl)-etil)-piperidin-2-yl]-fenil}-N-hidroxi-acetamida    |
| 97             |            | (E)-3-{4-[(S)-1-(2-(1-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-yl)-etil)-piperidin-2-yl]-fenil}-N-hidroxi-acetamida   |
| 98             |            | (E)-3-{4-[(S)-1-(2-bencenosulfonil-etil)-piperidin-2-yl]-fenil}-N-hidroxi-acetamida                         |

707

5

10

15

20

25

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                                                         |
|----------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 99             |            | (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-diethyl-1H-pirazol-4-yl)-etil]-pirrolidin-2-yl)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida            |
| 100            |            | (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-ter-butyl-5-metil-1H-pirazol-4-yl)-etil]-pirrolidin-2-yl)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida    |
| 101            |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-yl)-etil]-pirrolidin-2-yl)-fenil)-acrilamida           |
| 102            |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-isopropil-2H-tetrazol-5-yl)-etil]-pirrolidin-2-yl)-fenil)-acrilamida           |
| 103            |            | (E)-N-hidroxi-3-[4-(1-{2-[2-(3,3,3-trifluoropropil)-2H-tetrazol-5-yl]-etil}-pirrolidin-2-yl)-fenil]-acrilamida |
| 104            |            | (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-ter-butyl-2H-tetrazol-5-yl)-etil]-pirrolidin-2-yl)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida           |

5

10

15

20

25

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                                                                             |
|----------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 105            |            | (E)-3-(4-((S)-1-(2-(2-ciclobutil-2H-tetrazol-5-il)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida                              |
| 106            |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-(2-(2-(4-nitro-fenil)-2H-tetrazol-5-il)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida                         |
| 107            |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-(2-(1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida                         |
| 108            |            | (E)-3-(4-((S)-1-(2-(5-ter-butil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida                          |
| 109            |            | (E)-3-(4-((S)-1-(2-(3,5-dimetil-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida |
| 110            |            | (E)-N-hidroxi-3-(4-((R)-1-(2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida                             |

112

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                                                                        |
|----------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 111            |            | N-hidroxi-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propionamida                          |
| 112            |            | N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propionamida                          |
| 113            |            | N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propionamida  |
| 114            |            | N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propionamida                             |
| 115            |            | N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propionamida                            |
| 116            |            | (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida |

5

10

15

20

25



5

10

15

20

| # de Compuesto | Estructura | Nombre                                                                                                                       |
|----------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 117            |            | (E)-3-(4-((R)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxí-acrilamida                          |
| 118            |            | 3-(4-((R)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxí-propionamida                            |
| 119            |            | 3-(4-((S)-1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxí-propionamida                            |
| 120            |            | N-hidroxí-3-(4-((R)-1-(2-(2-(1-hidroxí-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-propionamida |
| 121            |            | N-hidroxí-3-(4-((R)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil)-pirrolidin-2-il)-fenil)-propionamida                             |

También se proporcionan se acuerdo con las enseñanzas de la presente invención, profármacos de los compuestos aquí descritos. Tal como se utiliza en la presente invención, el término "profármaco" se refiere a un compuesto ("compuesto de

113

origen") que tiene una porción que produce, genera o libera un compuesto de las enseñanzas de la presente invención ("compuesto activo") cuando se administra a un sujeto, mamífero. Los profármacos pueden prepararse modificando

5 grupos funcionales presentes en los compuestos activos de tal forma que se puedan eliminar las modificaciones, ya sea mediante manipulación de rutina o *in vivo*, a partir de los compuestos de origen. Los ejemplos de profármacos incluyen compuestos que contienen una o más porciones moleculares

10 que se adjuntan a un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, o carboxilo de los compuestos activos, en los cuales, cuando se administran a un sujeto o mamífero, es/son disociados *in vivo* para formar un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo libre, respectivamente para liberar el compuesto activo. Los

15 ejemplos de profármacos pueden incluir derivados de acetato, formato y benzoato de los grupos funcionales hidroxilo y amino en los compuestos de las enseñanzas de la presente invención. La preparación y uso de profármacos se describe en la Publicación de T. Higuchi y V. Stella, "Profármacos como Sistemas de

20 Suministro Novedosos", Vol. 14 de la Serie A.C.S. Symposium y en la Publicación de *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, cuyas descripciones totales están incorporadas a la presente invención como referencia para

25 todos los propósitos.

Las formas de éster de los compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyen ésteres farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica que pueden ser metabolizados en la forma de ácidos libres, tal como la forma de ácido carboxílico libre, en un cuerpo o mamífero. Los ejemplos de dichos ésteres incluyen ésteres alquílicos (de alquilos de 1 a 10 átomos de carbono), ésteres cicloalquílicos (por ejemplo, cicloalquilos de 3 a 10 átomos de carbono), ésteres arílicos (por ejemplo, arilos de 6 a 14 átomos de carbono, incluyendo de 6 a 10 átomos de carbono), y análogos heterocíclicos de los mismos (por ejemplo, heterocíclicos de 3 a 14 átomos de anillo, de 1 a 3 de los cuales pueden ser seleccionados de O, N y S) y el residuo alcohólico puede llevar sustituyentes adicionales. En algunas modalidades, los ésteres de los compuestos aquí descritos pueden ser ésteres  $C_{1-10}$  alquílicos, tal como ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres propílicos, ésteres isopropílicos, ésteres butílicos, ésteres isobutílicos, ésteres t-butílicos, ésteres pentílicos, ésteres isopentílicos, ésteres neopentílicos, ésteres hexílicos, ésteres ciclopropilmetílicos, y ésteres bencílicos, ésteres  $C_{3-14}$  cicloalquílicos tales como ésteres ciclopropílicos, ésteres ciclobutílicos, ésteres ciclopentílicos, y ésteres ciclohexílicos, o ésteres arílicos, tales como ésteres fenílicos y ésteres tolílicos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las enseñanzas de la presente invención, los

114

cuales pueden tener una porción ácida, se pueden formar utilizando bases orgánicas o inorgánicas. Se contemplan sales tanto mono como polianiónicas, dependiendo del número de hidrógenos ácidos disponibles para desprotonación. Las sales

5 adecuadas formadas con bases incluyen sales de metal tal como sales de metal alcali o sales de tierra alcalina, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio; sales de amoniaco y sales de amina orgánica, tal como las formadas con morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una alquilamina mono, di o

10 tri inferior (por ejemplo etil-*ter*-butilamina, dietilamina, diisopropilamina, trietilamina, tributilamina, o dimetilpropilamina), o una alquilamina mono, di o trihidroxi inferior (por ejemplo, mono, di o trietanolamina). Los ejemplos sin limitación de las bases inorgánicas incluyen  $\text{NaHC}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,

15  $\text{LiOH}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , y  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ . Se pueden formar sales internas. En forma similar, cuando un compuesto que se describe en la presente invención contiene una porción básica, se puede formar sales utilizando sales orgánicas e inorgánicas. Por ejemplo, las sales se pueden formar a partir de

20 cualesquiera de los siguientes ácidos: ácidos acético, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, dicloroacético, etansulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metansulfónico, mícico,

25 naftalensulfónico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico,

fosfórico, ftálico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, toluensulfónico, así como a otros ácidos farmacéuticamente aceptables, conocidos.

En otro aspecto, las enseñanzas de la presente invención  
5 proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto que se describe en la misma y uno o más transportadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichos transportadores son conocidos por los expertos en la técnica y pueden prepararse  
10 de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, tales como por ejemplo los descritos en la Publicación de *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 2ª edición, Alfonso, R. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000), cuya descripción total está incorporada a la presente  
15 invención como referencia para todos los propósitos. Tal como se utiliza en la presente invención, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es aceptable para utilizarse en aplicaciones farmacéuticas desde una perspectiva toxicológica y no interactúan en forma  
20 adversa con el ingrediente activo. Por consiguiente, los transportadores farmacéuticamente aceptables son los que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y son biológicamente aceptables. Los ingredientes activos suplementarios también pueden ser incorporados en las  
25 composiciones farmacéuticas.

15

Los compuestos de las enseñanzas de la presente invención pueden ser útiles para inhibir una desacetilasa en una célula. Por consiguiente, otro aspecto de las enseñanzas de la presente invención incluye un método para contactar una  
5 célula con uno o más compuestos de la presente invención (o una sal, hidrato o, éster farmacéuticamente aceptables de los mismos) o una composición que incluye uno o más de los compuestos de la presente invención. En ciertas modalidades, la composición puede incluir además uno o más transportadores  
10 o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento, inhibición, prevención o diagnóstico, de una condición patológica o el trastorno en un mamífero, por ejemplo un humano. Por consiguiente, otro aspecto de la presente  
15 invención incluye un método para proporcionar a un mamífero, a un compuesto de la presente invención (o sus sal, hidrato o éster farmacéuticamente aceptable) o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de la presente invención en combinación o asociación con un transportador  
20 farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de las enseñanzas de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con otros compuestos o terapias terapéuticamente efectivas para el tratamiento, inhibición, prevención o diagnóstico de la condición o trastorno patológico.  
25 Tal como se utiliza en la presente invención, el término

“terapéuticamente efectivo” se refiere a una sustancia o una cantidad que provoca una actividad o efecto biológico deseable.

En varias modalidades, las enseñanzas de la presente invención pueden incluir además el uso de los compuestos

5 descritos en la presente invención como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento o inhibición de una condición o trastornos patológico, por ejemplo, una condición transmitida totalmente o en parte por una o más desacetilasas, tal como una condición proliferativa no deseada; una enfermedad

10 neurodegenerativa, incluyendo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Rubenstein-Taybis, enfermedad de Parkinson, distrofia muscular, atrofia muscular espinal, síndrome de Rett y similares. Una enfermedad cardiovascular que incluye falla cardíaca, hipertrofia cardíaca,

15 trombosis y similar; una enfermedad autoinmune que incluye lupus, aterosclerosis, esclerodermia, y similares; un trastornos inflamatorio, que incluye artritis y condiciones artríticas, (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, y similares) y otros trastornos inflamatorios crónicos (por ejemplo, asma crónica,

20 arterial o aterosclerosis post-trasplante, endometriosis y similares), un proceso inmunológico no deseado; ataque; y una infección fúngica. En algunas modalidades, la condición proliferativa no deseada incluye cáncer (por ejemplo, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de glándula

25 suprarrenal, cáncer de vejiga, tumor en seno, cáncer de

116

estómago, incluyendo tumores gástricos; cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de vagina, cáncer de tiroides, sarcoma, neoblastomas, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de seno, cáncer de ovario, cáncer de vejiga), un tumor o fibrosis, y similares; una neoplasia, incluyendo carcinoma mamaria, de seno y similares; y una hiperproliferación epidérmica, incluyendo psoriasis, hiperplasia de próstata y similares. En ciertas modalidades, las enseñanzas de la presente invención pueden proporcionar método para tratar estas condiciones patológicas y trastornos utilizando los compuestos que se describen en la presente invención. Tal como se utiliza en la presente invención, el término "tratar" se refiere a un alivio y/o disminución parcial o completamente de la condición o síntomas. En modalidades particulares, los métodos pueden incluir identificar un mamífero que tiene una condición patológica o trastornos transmitido por desacetilasas, y proporcionar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto tal como aquí se describe. En algunas modalidades, el método puede incluir administrar a un mamífero una composición farmacéutica que puede incluir un compuesto aquí descrito en combinación o asociación con un transportador farmacéuticamente aceptable.



En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar para tratar los siguientes cánceres: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mioxoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y

5 teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (célula escamosa, célula pequeña no diferenciada, célula grande no diferenciada, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de célula

10 escamosa, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago, (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma aductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma

15 Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma velludo, hemartoma, leiomioma); Tracto Genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), de vejiga y uretra

20 (carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula de transición, adenocarcinoma) de próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de célula intersticial, fibroma, fibroadenoma, tumores

25 adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma

hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma,  
 angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, Huesos;  
 sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma,  
 histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de  
 5 Ewing, linfoma maligno (sarcoma de célula de retículo,  
 mieloma múltiple, cordomas de tumor de célula gigante o  
 maligna, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosas),  
 condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma,  
 osteoma osteoide y tumores de célula gigante; sistema  
 10 Nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma,  
 osteítis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma,  
 gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma,  
 ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme,  
 oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores  
 15 congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma,  
 glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial),  
 cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumor),  
 ovarios (carcinoma ovariano [quistadenocarcinoma seroso,  
 quistadenocarcinoma muquinoso, carcinoma no clasificado],  
 20 tumores de célula granulosa-tecal, tumores de célula de Sertoli-  
 Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de  
 célula escamosa, carcinoma intra-epitelial, adenocarcinoma,  
 fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de célula clara,  
 carcinoma de célula escamosa, sarcoma botrioide  
 25 (rabdiosarcoma embrionario), tubos falopianos (carcinoma);

Hematológicos: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma de no  
5 Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa, sarcoma de Kaposi, lunar displástico de Moles, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y Glándulas Suprarrenales: neuroblastoma.

10 La hipertrofia cardíaca en respuesta a una carga de trabajo incrementada impuesta en el corazón, es un mecanismo de adaptación fundamental. Es un proceso especializado que refleja un incremento cuantitativo en la masa y tamaño de las células (en lugar del número celular) como el resultado de  
15 cualquiera de o una combinación de estímulos neurales, endógenos o mecánicos. La hipertensión, otro factor implicado en la hipertrofia cardíaca, es un precursor frecuente de falla cardíaca congestiva. Cuando ocurre una falla cardíaca, el ventrículo izquierdo normalmente es hipertrofiado y dilatado, se  
20 reducen los indicios de función sistólica, tal como fracción de eyección. Claramente, la respuesta hipertrofia cardíaca es un síndrome complejo y la elucidación de las trayectorias que conduce a hipertrofia cardíaca, serán benéficas en el tratamiento de enfermedades cardíacas que resultan de  
25 diversos estímulos.

En una modalidad, se proporciona un método para evitar hipertrofia cardíaca patológica y falla cardíaca con los compuestos de la presente invención. El método incluye administrar a un paciente un inhibidor de desacetilasa de histona. La administración puede comprender administración intravenosa oral transdérmica, liberación sostenida, supositorio, o sublingual. El paciente en riesgo puede exhibir una o más de hipertensión no controlada de larga permanencia, enfermedad valvular no corregida, angina crónica y/o infarto del miocardio reciente.

En una modalidad de la presente invención, se proporcionan métodos para el tratamiento de hipertrofia cardíaca, utilizando inhibidores HDAC. Para los propósitos de la presente solicitud, el tratamiento comprende reducir uno o más de los síntomas de hipertrofia cardíaca, tal como capacidad de ejercicio reducida, volumen de eyección de sangre reducido, presión diastólica de extremo ventricular izquierdo incrementada, presión de borde capilar, pulmonar incrementada, salida cardíaca reducida, índice cardíaco, presiones arteriales pulmonares incrementadas, dimensiones sistólicas y diastólicas de extremo ventricular izquierdo incrementada y tensión de la pared ventricular izquierda incrementada, tensión de la pared y mismo grosor de la pared para el ventrículo derecho. Además, el uso de inhibidores HDAC puede evitar que surja la hipertrofia cardíaca y sus síntomas asociados.

Los regímenes del tratamiento pueden variar dependiendo de la situación clínica. Sin embargo, podrá aparecer como adecuado en la mayoría de las circunstancias, un mantenimiento a largo plazo. Puede ser deseable tratar la hipertrofia con inhibidores HDAC en forma intermitente, tal como dentro de una ventana breve durante el progreso de la enfermedad. En la actualidad, las pruebas indican que la dosificación óptima de un inhibidor HDAC será la máxima dosis antes de que ocurra una toxicidad significativa.

En otra modalidad, se considera el uso de una inhibición HDAC en combinación con otras modalidades terapéuticas. Por lo tanto, además de las terapias descritas anteriormente, también se puede proporcionar al paciente más terapias cardíacas farmacéuticas "estándar". Los ejemplos de terapias estándar incluyen, sin limitación los denominados "bloqueadores beta", anti-hipertensivos, cardiotónicos, anti-trombóticos, vasodilatadores, antagonistas hormonales, ionotropos, diuréticos, antagonistas de endotelina, bloqueadores de canal de calcio, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores ACE, antagonistas de angiotensina tipo 2 y bloqueadores/inhibidores de citocina.

Un inhibidor HDAC de la presente invención puede combinarse en forma útil con otro compuesto farmacológicamente activo o con dos o más de otros compuestos farmacológicamente activos particularmente en l

119

tratamiento de cáncer. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente, puede administrarse en forma simultánea en secuencias o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados de agentes de quimioterapia, por ejemplo inhibidores mitóticos tales como taxano, un alcaloide vinca, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina o vinflunina, y otros agentes anti-cáncer, por ejemplo, cisplatina, 5-fluorouracilo o 5-fluoro-2-4(1H, 3H)-pirimidinadiona (5FU), flutamida o gemcitabina.

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

Un compuesto de la fórmula (I) también se puede utilizar para tomar la ventaja en combinación con otros compuestos anti-proliferativos. Dichos compuestos anti-proliferativos incluyen pero no se limitan a inhibidores de aromatasa; anti-estrógenos, inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulo, compuestos de alquilación; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclo-oxigenasa, inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; anti-metabolitos antineoplásicos, compuestos de platina, compuestos que dirigen/disminuyen una actividad de cinasa de proteína o de lípido y compuestos anti-angiogénicos adicionales; compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la

actividad de una fosfatasa de proteína o de lípido; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos, inhibidores de aminopeptidasa de metionina, bisfosfonatos, modificadores de respuesta biológica; anticuerpos anti-proliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas; compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores Hsp90 tales como 17-AAG (17-alilamino-geldanamicina, NSCC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics, temozolomida (TEMODAL); inhibidores de proteína de rueda de quinesina, tal como SB715992 ó SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores PI3K; inhibidores RAF; enlazadores EDG, compuestos anti-leucemias, inhibidores de reductasa de ribonucleótido, inhibidores de descarboxilasa de S-adenosilmetionina, anticuerpos anti-proliferativos, u otros compuestos quimioterapéuticos. Además, como alternativa o además pueden utilizarse en combinación con otros métodos de tratamiento de tumor que incluyen cirugía, radiación de ionización, terapia fotodinámica, implantes, por ejemplo con corticoesteroides, hormonas o pueden utilizarse como radiosensibilizadores. Asimismo, en el tratamiento anti-

120

inflamatorio y/o anti-proliferativo, se incluye la combinación con fármacos anti-inflamatorios. La combinación también es posible con sustancias de fármaco de anti-histamina, fármacos de broncodilatación, NSAID o antagonistas de receptores de quimiocina.

El término "inhibidor de aromatasa" tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir la conversión de los substratos de androstenodiona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye pero no se limita a, esteroides, especialmente atamo-estaño, exemestano y formestano, y en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol, y letrozol. El exemestano puede administrarse, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial AROMASIN. El formestano se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial de LENTARON. El fadrozol se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial de AFEMA, Anastrozol se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial de ARIMIDEX. Letrozol se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre



comercial de FEMARA o FEMAR. Glutetimida de amino se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial de ORIMETEN. Una combinación de la presente invención que comprende un agente  
5 quimioterapéutico que es un inhibidor de aromatasa, es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos de receptor de hormona, por ejemplo tumores de seno.

El término "anti-estrógeno" tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un compuesto que antagoniza  
10 el efecto de los estrógenos en el nivel de receptor de estrógenos. El término incluye, pero no se limita a tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. Tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial de  
15 NOLVADEX. Clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial de EVISTA. Fulvestrant se puede formular como se describe en la Patente Norteamericana No. 4,659,516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se  
20 comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial de FASLODEX. Una combinación de la presente invención que comprende un agente quimioterapéutico el cual es un anti-estrógeno, es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos de receptor de estrógenos, por ejemplo,  
25 tumores de seno.

El término "anti-andrógeno" tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a cualquier sustancia que tiene la capacidad de inhibir los efectos biológicos de hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a bicalutamida (CASODEX), la cual se puede formular, por ejemplo, como se describe en la Patente Norteamericana No. 4,636,505.

El término "agonista de gonadorelina" tal como se utiliza en la presente invención, incluye pero no se limita a abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se describe en la Patente Norteamericana No. 4,100,274 y se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial de ZOLADEX. El abarelix se puede formular, tal como se describe por ejemplo en la Patente Norteamericana No. 5,843,901.

El término "inhibidor de topoisomerasa I" tal como se utiliza en la presente invención, incluye pero no se limita a topotecano, gimatecano, irinotecano, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocampotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en la Publicación de patente WO99/17804). El irinotecano se puede administrar por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial CAMPOTOSAR. El topotecano se puede administrar por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Hycamtin.

El término "inhibidor de topoisomerasa II" tal como se

utiliza en la presente invención, incluye pero no se limita a las antraciclinas tales como doxorubicina (que incluyen formulación liposomal, por ejemplo CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarrubicina, y nemorubicina, las antraquinonas  
5 mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas, etoposida y teniposida. La etoposida puede administrarse, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ETOPOPHOS. La teniposida puede administrarse, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el  
10 nombre comercial VM 26-BRISTOL. Doxorubicina puede administrarse, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. Epirubicina puede administrarse, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre  
15 comercial FARMORUBICIN. Idarrubicina puede administrarse, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ZAVEDOS. Mitoxantrona puede administrarse, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial NOVANTRON.

20 El término "compuesto activo de microtúbulo" se refiere a compuestos de estabilización de microtúbulo, desestabilización de microtúbulos y a inhibidores de polimerización de microtubulina que incluyen, pero no se limitan a taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo  
25 vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina



especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, colquicina y epotilonas y derivados de los mismos por ejemplo, epotilona B o D o derivados del mismo. El paclitaxel puede administrarse por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial TAXORETE. Sulfato de vinblastina puede administrarse, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial VINBLASTIN R.P. Sulfato de vincristina puede administrarse, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se describe en la Patente Norteamericana No. 5,010,099. También se incluyen derivados de epotilona los cuales se describen en las Publicaciones de patente WO 98/10121, US 5,010,099. Especialmente preferidos son epotilona A y/o B.

El término "compuesto de alquiler" tal como se utiliza en la presente invención, incluye pero no se limita a ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida puede administrarse, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial CYCLOSTIN. La ifosfamida puede administrarse, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial HOLOXAN.

El término "anti-metabolito anti-neoplásico", incluye pero no se limita a, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos de desmetilación de ADN tal como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y  
5 antagonistas de ácido fólico tales como pemetrexed. Capecitabina se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial XELODA. Gemcitabina se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre  
10 comercial GEMZAR. El término "compuesto de platina" tal como se utiliza en la presente invención, incluye pero no se limita a carboplatina, *cis*-platina, cisplatino y oxaliplatina. La carboplatina se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial  
15 CARBOPLAT. La oxaliplatina se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ELOXATIN.

El término "compuestos que dirigen/disminuyen una actividad de cinasa de proteína o lípido"; o una "actividad de  
20 fosfatasa de proteína o lípido"; o "compuestos anti-angiogénicos adicionales" tal como se utiliza en la presente invención, incluyen pero no se limitan a, inhibidores de cinasa de tirosina de proteína y/o inhibidores de cinasa de serina y/o treonina o inhibidores de cinasa de lípido, por ejemplo, a)  
25 compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de



los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR), tal como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor PDGF, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo imatinib, SU101, SU6668 y GFB.111; b) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR); c) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor I de factor de crecimiento tipo insulina (IGF-IR), tal como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad de cinasa del receptor IGF-I, tal como los compuestos descritos en la Publicación de Patente WO 02/092599, o anticuerpos que dirigen el dominio extracelular del receptor IGF-I o sus factores de crecimiento; d) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de cinasa de tirosina de receptor Trk, o inhibidores de efrina B4; e) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de cinasa de tirosina de receptor Ax1; f) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la cinasa de tirosina del receptor Ret; g) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la cinasa de tirosina del receptor Kit/SCFR, por ejemplo, cinasas de tirosina del receptor C-kit - (parte de la familia PDGFR), tal como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de

cinasa de tirosina del receptor c-kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-kit, por ejemplo imatinib; h) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl, sus productos de función de gen (por ejemplo, cinasa BCR-Abl) y mutantes, tal como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión genética por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825); i) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia de cinasa de proteína C (PKC) y Raf de elementos de cinasa de serina/treonina de los miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y Ras/MAPK, y/o miembros de la familia de cinasa dependiente de ciclina (CDK) y son especialmente los derivados de estauroesporina descritos en la Patente Norteamericana No. 5,093,330, por ejemplo, midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen por ejemplo UCN-01, safinol, BAY 43-9006, Bryostatin 1, Perifosina, Ilmofosina; RO 318220 y RO320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina tal como los que se describen en la Publicación de Patente WO 00/09495; FTIs; BEZ235 (un inhibidor P13k) o AT7519 (un inhibidor CDK); j) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de cinasa de tirosina de proteína, tal

como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de cinasa de proteína que incluyen mesilato de imatinib (GLEEVEC) o tirfostina. La tirfostina es preferentemente un compuesto de bajo peso molecular (mw<1500), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un compuesto seleccionado de la clase de benciliden-malonitrilo o la clase de compuestos de S-arilbencen-malonitrilo o quinolina de bisustrato, más especialmente cualquier compuesto seleccionado del grupo que consiste en A23/RG-50810 tirfostina; AG99; AG 213 tirfostina; AG 1748 tirfostina; AG490 tirfostina; B44 tirfostina; enantiómero de B44 (+) tirfostina; AG 555 tirfostina; AG 494; AG 556 tirfostina; AG957 y éster adamantílico de ácido (4-[(2,5-dihidroxifenil)metil]amino}-benzoico de adafostina; NSC 680410, adafostina); k) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de cinasa de tirosina receptoras (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímero) y sus mutantes tal como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptor de factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia de cinasa de tirosina del receptor EGF, por ejemplo receptor EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o enlazan a ligandos relacionados con EGF o EGF, y son en particular los compuestos, proteínas o anticuerpos



monoclonales descritos en forma genérica y específica en la  
Publicación de Patente WO 97/02266, por ejemplo el compuesto  
del ejemplo 39, o en las Publicaciones de Patente EP 0564 409,  
WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0  
5 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO  
97/49688, WO 97/38983, y especialmente WO 96/30347 (por  
ejemplo, un compuesto conocido como CP 358774), WO  
96/33980 (por ejemplo, un compuesto ZD 1839) y WO 95/03283  
(por ejemplo, un compuesto ZM105180), por ejemplo  
10 trastuzumab (Herceptin, cetuximab (Erbix), Iressa, Tarceva,  
OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2,  
E2.11, E6.3 o E7.6.3, y 7H-pirrólo-[2,3-d]pirimidina que se  
describe en la Publicación de Patente WO 03/013541, y I)  
compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del  
15 receptor c-Met tal como compuestos que dirigen, disminuyen o  
inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que  
inhiben la actividad de cinasa del receptor c-Met o anticuerpos  
que dirigen el dominio extracelular de c-Met o enlazan a HGF.

Los compuestos anti-angiogénico adicionales incluyen  
20 compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por  
ejemplo no relacionados con la inhibición de cinasa de proteína  
o de lípido, tal como talidomida (THALOMID) y TNP-470.

Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la  
actividad de una fosfatasa de proteína o lípidos son, por  
25 ejemplo, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A o CDC25, por

ejemplo, ácido ocadaico o un derivado del mismo.

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

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

El término "bisfosfonatos" tal como se utiliza en la presente invención, incluye pero no se limita a, ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico,  
15 ibandrónico, risedrónico, y zoledrónico. El "ácido etridónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial DRIDRONEL. El "ácido clodrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca  
20 comercial BONEFOS. El "ácido tiludrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial SKELID. El "ácido pamidrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial AREDIA. El "ácido  
25 alendrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma como

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

El término "inhibidores mTOR" se refiere a compuestos  
10 que inhiben la dirección el objeto de rapamicina en mamíferos (mTOR) que posee actividad anti-proliferativa tal como sirolimus (Rapamune), everolimus (Certican®), CCI-779 y ABT578.

El término "inhibidor de heparanasa" tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a compuestos que dirigen,  
15 disminuyen o inhiben la degradación de sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a PI-88.

El término "modificador de respuesta biológica", tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a una linfocina o interferonas, por ejemplo interferón.

20 El término "inhibidor de isoformas oncogénicas Ras", por ejemplo, H-Ras, K-Ras, o N-Ras, tal como se utiliza en la presente invención se refiere a compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad oncogénicas de Ras, por ejemplo un "inhibidor de transferasa de farnesilo", por ejemplo  
25 L-744832, DK8G557 ó R115777 (Zarnestra).

El término "inhibidor de telomerasa", tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de telomerasa. Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben de telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de telomerasa, por ejemplo, telomestina.

El término "inhibidor de aminopeptidasa de metionina", tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de aminopeptidasa de metionina. Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de aminopeptidasa de metionina son, por ejemplo, bengamida o un derivado del mismo.

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

El término "inhibidor de metaloproteinasa de matriz" o (inhibidor de "MMP"), tal como se utiliza en la presente invención, incluye pero no se limita a inhibidores peptidomiméticos, o no peptidomiméticos de colágeno derivados de tetraciclina, por ejemplo, inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastato y su análogo oralmente biodisponible

marimastato (BB-2516), prinomastato (AG3340), metastato (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

El término "compuestos utilizados en el tratamiento de  
5 malignidades hematológicas" tal como se utiliza en la presente  
invención, incluye, pero no se limita a, inhibidores de cinasa de  
tirosina tipo FMS, por ejemplo, compuestos que dirigen,  
disminuyen o inhiben la actividad de receptores de cinasa de  
tirosina tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1-b-D-  
10 arabinofuransilcitocina (ara-C) y bisulfano; e inhibidores ALKL,  
por ejemplo compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la  
cinasa de linfoma anaplásica.

Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la  
actividad de los receptores de cinasa de tirosina tipo FMS (Flt-  
15 3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos  
que inhiben los miembros de la familia de cinasa de receptor  
Flt-3R, por ejemplo, PKC412, TKI258, midostaurina, un derivado  
de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

El término "inhibidores HSP90" tal como se utiliza en la  
20 presente invención, incluye pero no se limita a, compuestos que  
dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de ATPasa intrínseca  
de HSP90; degradan, dirigen, disminuyen o inhiben las  
proteínas cliente HSP90 a través de la trayectoria de  
proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen,  
25 disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90

12A

son especialmente compuestos, proteínas, o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90, por ejemplo 17-alilamino, 17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol e inhibidores HDAC. Un ejemplo de  
5 inhibidor HSP90 es AUY922.

El término "anticuerpos anti-proliferativos" tal como se utiliza en la presente invención, incluye pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin), rituximab (Rituxan), PRO64553 (anti-  
10 CD40) y anticuerpo 2C4. Por anticuerpos se entiende por ejemplo, anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multi-específicos formados a partir de al menos dos anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos  
15 siempre que exhiban la actividad biológica deseada.

Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar en combinación con terapias de leucemia estándares especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de AML.  
20 En particular, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, inhibidores de transferasa de farnesilo y/o los fármacos útiles para el tratamiento de AML, tal como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, idarrubicina, Carboplatino  
25 y PKC412.

El término "compuestos anti-leucémicos" incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, el cual es el derivado de ribosa 2-alfa-hidroxi (arabinosida) de desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de hipoxantina, 6-  
5 mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina.

Los antagonistas de receptor de somatostatina, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben el receptor de somatostatina tal como octreotida, y SOM230 (pasireotida).

10 Los métodos de daño a célula de tumor se refieren a métodos tales como radiación por ionización. El término "radiación por ionización" se refiere a los medios anteriores y que se encuentran más delante de radiación por ionización que ocurren ya sea en la forma de rayos electromagnéticos (tal  
15 como rayos-X y gamma) o partículas (tal como partículas alfa y beta). La radiación por ionización se proporciona, pero no se limita a, en terapia de radiación y es conocida en la técnica. Ver la Publicación de Hellman, Principios de Terapia de Radiación, Cáncer, en *Principles and Practice of Oncology*,  
20 Devita y asociados, Eds., 4° Edición, vol. 1, pp. 248-275 (1993).

El término "enlazadores EDG" tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a una clase de inmunosupresores que modulan la re-circulación de linfocitos, tal como FTY720.

El término "inhibidores de reductasa de ribonucleótido" s  
25 refiere a análogos de nucleósido de pirimidina o purina, que

128

incluyen pero no se limitan a, fludarabina y/o arabinosida de citosina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentostatina. Los inhibidores de reductasa de ribonucleótido son especialmente hidroxiaurea o derivados de 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona, tal como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionada en la Publicación de Nandy y asociados, *Acta Oncologica*, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994).

10 El término "inhibidores de descarboxilasa de S-adenosilmetionina" tal como se utiliza en la presente invención, incluye pero no se limita a, los compuestos descritos en la Patente Norteamericana No. 5,461,076.

También se incluyen en particular los compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF descrito en la Publicación de Patente WO 98/35958, por ejemplo, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, el succinato, o las Publicaciones de Patente WO 00/09495, WO 15 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, y EP 0 769 947; tal como lo describen en las Publicaciones de Prewett y asociados, *Cancer Res*, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan y asociados, *Proc Natl Acad Sci E.U.A*, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu y asociados, *Cáncer Res*, Vol. 58, pp. 3209-3214 20 (1998); y Mordenti y asociados, *Toxicol Pathol*, Vol. 27, No. 1, 25



pp. 14-21 (1999); en las Publicaciones de Patente WO 00/37502 y WO 94/10202; ANGIOSTATIN, descrita por O'Reilly y asociados, Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994); ENDOSTATIN, descrita por O'Reilly y asociados, Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997); amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos de receptor anti-VEGF; por ejemplo, rhuMAb y RHUFab; aptámero VEGF por ejemplo, Macugon; inhibidores FLT-4, inhibidores FLT-3, anticuerpo VEGFR-2 IgG1, Angiozima (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin).

La terapia fotodinámica tal como se utilizan en la presente invención, se refiere a una terapia que utiliza ciertos químicos conocidos como compuestos de fotosensibilización para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluyen tratamiento con compuestos, tal como por ejemplo VISUDYNE, y sodio de porfímero.

Los esteroides angioestáticos tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a compuestos que bloquean o inhiben angiogénesis, tal como por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11—epihidrocotisol, cortexolona, 17-hidroprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

Los implantes que contienen corticoesteroides se describen en los compuestos, tales como por ejemplo, fluocinosona, dexametasona.

Los "otros compuestos quimioterapéuticos" incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de plantas, compuestos hormonales y antagonistas; modificadores de respuesta biológica, preferentemente linfocinas o interferones; oligonucleótidos anti-  
5 sentido o derivados de oligonucleótido; shARN o siARN; o compuestos misceláneos o compuestos con otros mecanismos de acción desconocidos.

La estructura de los compuestos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, pueden tomarse  
10 de la edición actual del compendio estándar de "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patentes Internacionales (por ejemplo, IMS World Publications).

En una modalidad, las indicaciones cardiovasculares para las cuales los inhibidores HDAC pueden utilizarse incluyen:  
15 disfunción diastólica, infarto del miocardio (disfunción sistólica), inhibición de remodelación cardíaca general tanto en condiciones de falla cardíaca agudas como crónicas, cardiotoxicidad inducida por adriamicina, inducción de cardioprotección de eventos isquémicos, y para el uso de  
20 choque hemorrágico y resucitación.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma oral o parenteral, puros o en combinación con transportadores farmacéuticos convencionales. Los transportadores sólidos aplicables pueden incluir una o más  
25 sustancias que también pueden actuar como agentes de

saborización, lubricantes, solubilizadores, agentes de suspensión, rellenos, derrapantes, auxiliares de compresión, enlazadores, agentes de desintegración de tabletas o materiales de encapsulación. Los compuestos pueden  
5 ser formulados en una forma convencional, por ejemplo, en una forma similar a la utilizada para inhibidores HDAC conocidos. Otras formulaciones que contienen un compuesto activo aquí descrito pueden incluir cualquier forma oral convencionalmente utilizada, incluyendo tabletas, capsulas, formas bucales,  
10 grageas, pastillas, o líquidos, suspensiones y soluciones orales. En polvos, el transportador puede ser un sólido finamente dividido, el cual está en mezcla en adiciones con un compuesto activo finamente dividido. En tabletas, un compuesto activo puede ser mezclado con un transportador que tiene las  
15 propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactar en la forma y tamaño deseado. Los polvos y tabletas pueden contener hasta el 99% de compuesto activo.

Las cápsulas pueden contener mezclas del compuesto(s)  
20 activo opcionalmente con un relleno(s) inerte y/o diluyente(s), tal como los almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz, papa o tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosas pulverizadas (por ejemplo, celulosas cristalinas y  
25 microcristalina), harinas, gelatinas, gomas y similares.

30

Las formulaciones en tabletas útiles se pueden elaborar a través de compresión convencional, métodos de granulación por humedad o métodos de granulación en seco y utilizar diluyentes, agentes de enlace, lubricantes, desintegrantes, agentes de modificación de superficie (incluyendo tensoactivos), agentes de suspensión o agentes de estabilización incluyendo estearato de magnesio, ácido esteárico, sulfato laurilo de sodio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidona, ácido algínico, goma acacia, goma de xantano, citrato de sodio, silicatos de complejo, carbonato de calcio, glicina, sacarosa, sorbitol, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, caolina, manitol, cloruro de sodio, ceras de fundición de bajo nivel y resinas de intercambio de iones farmacéuticamente aceptables. Los agentes de modificación de superficie preferidos, incluyen agentes de modificación de superficie no iónicos y aniónicos. Los ejemplos representativos de los agentes de emulsificación de superficie incluyen poloxamer 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol de cetostearilo, cera de modificación de cetomacrogol, ésteres de sorbitano, dióxido de silicio coloidal, fosfato, dodecilsulfato de sodio, silicato de aluminio de magnesio, y trietanolamina. Las formulaciones orales en la presente invención pueden utilizar formulaciones

de liberación retardada o en tiempo estándar para alterar la absorción del compuesto(s) activo. La formulación oral también puede consistir en administrar un compuesto activo en agua o jugo de fruta, que contiene solubilizadores o emulsificadores  
5 adecuados según sea necesario.

Los transportadores líquidos se pueden utilizar para preparar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. Un compuesto activo aquí descrito puede ser disuelto o suspendido en un transportador líquido farmacéuticamente  
10 aceptable tal como agua, un solvente orgánico, una mezcla de los mismos o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El transportador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizadores, emulsificadores, amortiguadores, conservadores, edulcorantes,  
15 agentes de saborización, agentes de suspensión, agentes de engrosamiento, colores, reguladores de viscosidad, estabilizadores y osmo-reguladores. Los ejemplos de transportadores líquidos para administración oral y parenteral incluyen agua (que contienen particularmente aditivos tal como  
20 se describió anteriormente, por ejemplo derivados de celulosa tal como una solución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes, (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles), y sus derivados y aceites (por ejemplo, aceite de coco y aceite de arachis fraccionados).  
25 Para administración parenteral, el transportador puede ser



únicamente un éster, tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los transportadores líquidos estériles se utilizan en composiciones de forma líquida estéril para administración parenteral. El transportador líquido para composiciones presurizadas puede ser hidrocarburo halogenado u otros propulsores farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas líquidas, las cuales son suspensiones o soluciones, estériles, se pueden utilizar, por ejemplo, mediante inyección intramuscular, intraperitoneal, o subcutánea. Las soluciones estériles se pueden administrar en forma intravenosa también. Las composiciones para administración oral pueden estar ya sea en forma líquido o sólida.

La composición farmacéutica puede ser una forma de dosis de unidad, por ejemplo, como tabletas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, o supositorios. En dicha forma, la composición farmacéutica puede ser subdividida en una dosis(s) de unidad que contiene cantidades adecuadas del compuesto activo. Las formas de dosis de unidad pueden ser composiciones empacadas, por ejemplo, polvos empacados, frascos, ampolletas, jeringas llenadas previamente, sobres que contienen líquidos. Como alternativa, la forma de dosis de unidad puede ser una cápsula o tableta propiamente, o puede tener el número adecuado de cualesquiera de dichas composiciones en forma de paquete. La forma de dosificación

de unidad debe contener de aproximadamente 1 mg/kg de compuesto activo hasta aproximadamente 500 mg/kg de compuesto activo, y puede proporcionarse en una dosis simple o en dos o más dosis. Dichas dosis pueden administrarse en cualquier forma útil para dirigir el compuesto(s) activo al torrente sanguíneo del receptor, incluyendo administración oral mediante implantes, parenteral (incluyendo inyecciones intravenosas, intraperitoneales, y subcutáneas), rectal, vaginal, y transdérmica. Dichas administraciones se pueden llevar a cabo utilizando los compuestos de la presente invención incluyendo, sales, hidratos, y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectal y vaginal).

15 Cuando se administran para el tratamiento o inhibición de una condición o trastorno patológico en particular, quedará entendido que una dosis efectiva puede variar dependiendo del compuesto particular utilizado, en un modo de administración, y/o severidad de la condición que esté siendo tratada, así como  
20 los diversos factores físicos relacionados con el individuo que esté siendo tratado. En aplicaciones terapéuticas, se puede proporcionar un compuesto de la presente invención a un paciente que ya padece de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos disminuir parcialmente los  
25 síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. En

32✓

aplicaciones preventivas, se puede proporcionar un compuesto de la presente invención a un paciente que padece de una enfermedad en una cantidad suficiente para evitar o al menos retardar los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones.

- 5 La dosis que se utilizará en el tratamiento de un individuo específico, normalmente debe ser determinada en forma subjetiva a través del médico especialista. Las variables implicadas incluyen condición específica y su estado, así como el tamaño, edad, y patrón de respuesta del paciente.
- 10 En algunos casos, por ejemplo, aquellos en donde el pulmón es el órgano objetivo, puede ser deseable administrar un compuesto directamente a las vías respiratorias del paciente, utilizando aparatos tales como inhaladores de dosis medida, inhaladores operados por respiración, inhaladores de
- 15 polvo seco de dosis múltiple, bombas, suministradores de aerosol y nebulizados en aerosol. Para administración mediante inhalación intranasal o intrabronquial, los compuestos de la presente invención se pueden formular en una composición líquida, una composición sólida o una composición en aerosol.
- 20 La composición líquida puede incluir, a manera de ilustración, uno o más compuestos de la presente invención, parcialmente disueltos o suspendidos en uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables o pueden administrarse, por ejemplo, mediante una bomba o suministrador de rocío
- 25 nebulizado, accionado por exprimido. Los solventes pueden ser,



por ejemplo, solución salina isotónica o agua bacteriostática. La composición sólida puede ser, a manera de ilustración, en la preparación de un polvo que incluye uno o más compuestos de la presente invención mezclados internamente con lactosa u  
5 otros polvos inertes que son aceptables para uso intrabronquial, y se pueden administrar, por ejemplo, mediante uso limitado en aerosol o un aparato que rompe o perfora una cápsula que guarda la composición sólida y suministra la composición sólida durante la inhalación. La composición en aerosol, puede incluir,  
10 a manera de ilustración, uno o más compuestos de la presente invención, propulsores, tensoactivos y co-solventes, y se pueden administrar, por ejemplo, a través de un aparato medido. Los propulsores pueden ser un clorofluorocarbono (CFC), un hidrofluoroalcano (HFA), u otros propulsores que son  
15 física y ambientalmente aceptables.

Los compuestos aquí descritos se pueden administrar en forma parenteral o intraperitoneal. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o ésteres de los  
20 mismos se puede preparar en agua mezclada con un tensoactivo adecuado tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, glicoles de polietileno, líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones de almacenamiento y uso ordinarias, estas preparaciones  
25 normalmente contienen un conservador para inhibir, el

153

crecimiento de microorganismo.

Las formas farmacéuticas adecuadas por inyección pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporáneas de la soluciones o dispersiones inyectables estériles. En modalidades preferidas, la forma es estéril y su viscosidad le permite fluir a través de una jeringa. La forma que es preferentemente estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y se puede conservar contra la acción contaminante de microorganismos, tal como bacterias y hongos. El transportador puede ser un medio solvente o de dispersión que contienen, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, polietilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma transdérmica, por ejemplo administrarse a través de la superficie del cuerpo y revestimientos internos de los pasajes corporales que incluyen tejidos epiteliales y de mucosa. Dicha administración se puede llevar a cabo utilizando los compuestos de la presente invención incluyendo sales, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectal y vaginal). Las formulaciones tópicas que suministran el compuesto(s) activo a través de la epidermis, pueden ser útiles para el tratamiento localizado en

una condición o trastorno patológico.

La administración transdérmica puede lograrse a través del uso de un parche transdérmico que contiene un compuesto activo y un transportador que puede ser inerte para el  
5 compuesto activo, o puede ser no tóxico para la piel, y puede permitir el suministro del compuesto activo para la absorción sistémica dentro del torrente sanguíneo a través de la piel. El transportador puede tomar cualquier número de formas tales como cremas, ungüentos, pastas, geles o aparatos de oclusión.  
10 Las cremas y ungüentos pueden ser emulsiones líquidas o semi-sólidas viscosas ya sea del tipo de aceite en agua o de agua en aceite. Las pastas comprendidas de polvos de absorción dispersas en petróleo o petróleo hidrofílico que contiene el compuesto activo, también son adecuados. Se puede utilizar  
15 una variedad de aparatos de oclusión para liberar el compuesto activo dentro del torrente sanguíneo, tal como una membrana semi-permeable que cubre un depósito y que contiene el compuesto activo con o sin un transportador, una matriz que contiene el compuesto activo. Otros aparatos oclusivos en la  
20 literatura también están contemplados.

Los compuestos aquí descritos pueden ser administrados en forma rectal o vaginal en la forma de un supositorio convencional. Las formulaciones en supositorio pueden elaborarse materiales tradicionales, incluyendo manteca de  
25 cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de

derretimiento de supositorio, y glicerina. Las bases de supositorio solubles en agua, tales como polietilenglicoles de diversos pesos moleculares, también pueden ser utilizadas.

Las formulaciones líquidas o nanocápsulas también se  
5 pueden utilizar para introducir compuestos de la presente invención dentro de las células huésped, ya sea *in vitro* o *in vivo*. Las formulaciones líquidas y nanocápsulas pueden prepararse a través de métodos conocidos en la técnica.

Para incrementar la efectividad de los compuestos de la  
10 presente invención, puede ser deseable combinar un compuesto aquí descrito con otros agentes efectivos en el tratamiento de la enfermedad objetivo. Para enfermedades proliferativas, (se pueden administrar con los compuestos activos de la presente invención, otros compuestos activos(es decir otros ingredientes  
15 o agentes activos) efectivos en el tratamiento, y particularmente en el tratamiento de cánceres y tumores. Los otros agentes pueden administrarse al mismo tiempo o en diferentes tiempos al de los compuestos aquí descritos.

Los compuestos de la presente invención pueden  
20 prepararse de acuerdo con procedimientos descritos en el esquema que se encuentra más adelante, a partir de materiales de partida comercialmente disponibles, compuestos conocidos en la literatura o intermediarios preparados fácilmente, empleando métodos sintéticos y procedimientos estándar  
25 conocidos para los expertos en la técnica. Los métodos

sintéticos y procedimientos estándar para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales, se pueden obtener de la literatura científica relevante o de libros de texto estándares en el campo. Se podrá  
5 apreciar que cuando se proporcionan condiciones de proceso típicas o preferidas (por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones en moles de reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden utilizar otras condiciones de proceso a menos que se manifieste lo contrario. Las  
10 condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o solventes utilizados, aunque dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica reconocerán que la  
15 naturaleza y el orden de los pasos sintéticos presentados pueden variar con el propósito de optimizar la preparación de los compuestos descritos en la presente invención.

Los procesos descritos en la presente invención pueden ser monitoreados de acuerdo con cualquier método adecuado  
20 conocido en la técnica. Por ejemplo, se puede monitorear la formación de producto a través de medios espectroscópicos, tal como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo,  $^1\text{H}$ , o  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopia infrarroja, espectroscopia (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masa, o  
25 mediante cromatografía tal como cromatografía líquida de alto



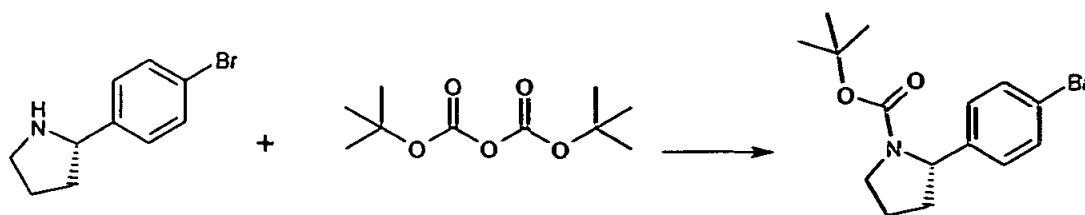
desempeño (HPLC), cromatografía de gas (GC) o cromatografía de capa delgada.

La preparación de compuestos puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La  
5 necesidad de protección y desprotección y la selección de grupos de protección adecuados puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. La química de grupos de protección puede encontrarse, por ejemplo, en la Publicación de Greene, y asociados, *Grupos Protectores en Síntesis Orgánica*,  
10 4° Edición, Wiley & Sons, 2006, cuy descripción total está incorporada para todos los propósitos a la presente invención como referencia.

Las reacciones aquí descritas pueden llevarse a cabo en solventes adecuados los cuales pueden ser fácilmente  
15 seleccionados por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados normalmente son sustancialmente no reactivos con los reactivos intermediarios y/o productos en las temperaturas en las cuales las reacciones se llevan a cabo, es decir, temperaturas que pueden fluctuar  
20 desde la temperatura de congelación del solvente hasta la temperatura de ebullición del solvente. Se puede llevar a cabo una reacción determinada en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción en particular, se pueden seleccionar los solventes adecuados para  
25 un paso de reacción en particular.

**Ejemplo 1: preparación de clorhidrato de éster ter-butilico de ácido (E) -3-((S)-4-pirrolidina-2-il-fenil)-acrílico**

**Paso a: preparación de éster ter-butilico de ácido (S)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidina-1-carboxílico**



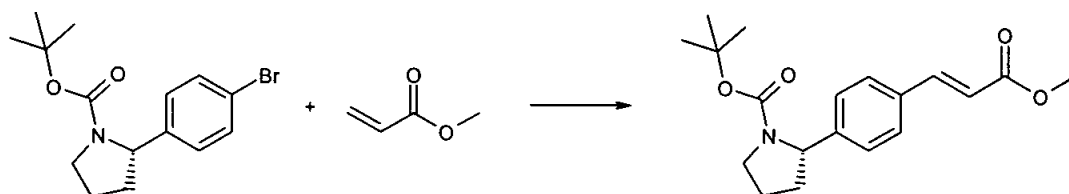
10 A una suspensión agitada de (S)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidina (66.5 g, 168 mmol como sal de ácido tartárico) y morfolina de n-METILO (46.2 mL, 420 mmol) en diclorometano (400 mL) y N,N-dimetilformamida (40 mL) se le agregó di-ter-butildicarbonato (40.5g, 185 mmol) en diclorometano (100 mL).

15 La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas (h). El acetato de etilo (1.5 mL) fue agregado y la solución resultante fue lavada dos veces con agua (200 mL), una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL), cuatro veces con 10% de ácido cítrico hasta que la capa acuosa fuera

20 ácida, dos veces con bicarbonato de sodio saturado, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La solución orgánica fue secada con sulfato de sodio, y concentrada in vacuo para proporcionar un rendimiento de 49.6g (91%) del compuesto de título como un sólido de blanco-crema.

25 **Paso b: preparación de éster ter-butilico de ácido (S)-2-[4-((E)-**

2-metoxycarbonil-vinil)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico



5

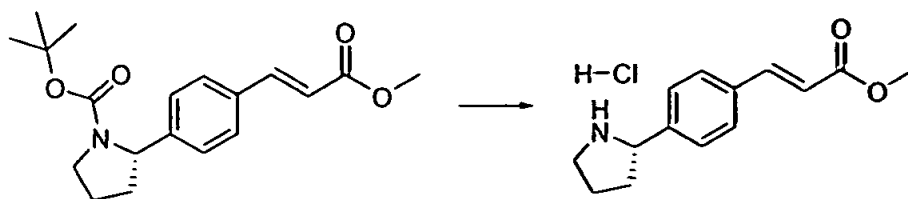
A una solución de extracción de gas de éster terbutílico de ácido (S)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-carboxílico (44.0 g, 128 mmol) (en 1,4-dioxano (500 mL) en un frasco de presión sellado se le agregó en secuencias N-metildiciclohexilamina (32.9 mL, 154 mmol), (t-Bu)<sub>3</sub>HBf<sub>4</sub> (1.19 g, 4.10 mmol) acrilato de metilo (34.8 mL, 385 mmol) y Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (1.19 g, 1.29 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a una temperatura de 150°C en un frasco de presión sellado durante 4.5 horas y posteriormente enfriado en un baño de hielo y colocado en refrigerador durante 16 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de la almohadilla Celite, el pasta de filtro fue lavado con 250 mL de acetato de etilo, y los orgánicos combinados fueron concentrados in vacuo a un aceite amarillo. El aceite fue asimilado en 20% de acetato de etilo en heptano, sonificado y filtrado, y la filtración fue concentrada de nuevo in vacuo. El residuo fue disuelto en acetato de etilo y la solución orgánica fue lavada en secuencias con 10% de ácido cítrico, solución de bicarbonato de sodio y solución de cloruro de sodio saturado, secada por sulfato de sodio, filtrada y concentrada in vacuo. El residuo fue purificado a través de cromatografía de



columna de gel de sílice (heptano/acetato de etilo) o  
recristalizado a partir del 20% de acetato de etilo en heptano.  
La recuperación total es de 42.1 g (99% de rendimiento).

Paso c: preparación de clorhidrato de éster metílico de ácido

5 (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico



10 A una solución agitada de éster terbutílico de ácido (S)-2-  
[4-((E)-2-metoxycarbonil-vinil)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico  
(40.2 g, 115 mmol) se le agregó 120 mL de 4N de ácido  
hidroclórico en dioxanos y la mezcla de reacción fue agitada  
durante 16 horas. Se agregó éter de dietilo (500 mL) a la  
15 suspensión y el sólido resultante fue filtrado y lavado dos veces  
con éter dietílico para proporcionar un rendimiento de 29.0 g  
(94%) del compuesto total como un sólido color blanco.

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

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

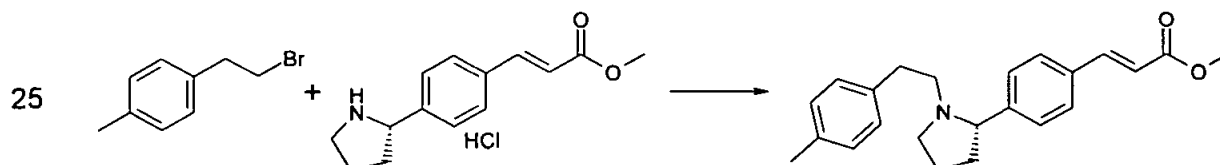
32

fue llevada a un p-H de 7-8 con 1 N de ácido hidroclicrico en donde un precipitado es formado. El s3lido fue filtrado, lavado con agua, y secado in vacuo para proporcionar un rendimiento deseado de 3cido hidrox3mico.

**5 Ejemplo 3: procedimiento t3pico para la alquilaci3n de 3ster met3lico de 3cido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acril3ico mediante aminaci3n reductiva**

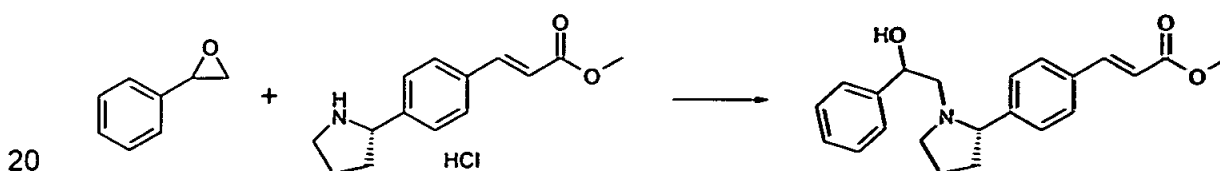
A una soluci3n de 3ster met3lico de 3cido (E)-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acril3ico (892 mg, 3.33 mmol) en  
 10 tetrahidrofurano se le agreg3 trietilamina (0.93 mL, 6.66 mmol), el aldeh3do correspondiente (4.99 mmol), y triacetoxiborohidruro (1.64 g, 735 mmol). La mezcla resultante fue agitada durante aproximadamente de 3 a 24 horas. La mezcla de reacci3n fue diluida con acetato de etilo, lavada en secuencias con una  
 15 soluci3n de bicarbonato de sodio acuosa saturada y una soluci3n de cloruro de sodio acuosa saturada, secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y concentrada in vacuo para producir un producto crudo, el cual fue purificado a trav3s de cromatograf3a para proporcionar el 3ster met3lico de 3cido (E)-  
 20 3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acril3ico alquilado.

**Ejemplo 4: procedimiento t3pico para la alquilaci3n de 3ster met3lico de 3cido (E)-3-((S)-4-Pirrolidina-2-il-fenil)-acril3ico con bromuros de alquilo o mesilatos de alquilo**



A una suspensión de clorhidrato de éster metílico de ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidina-2-il-fenil)-acrílico (0.3 g, 1.1 mmol) y carbonato de potasio (0.4 g, 2.9 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se le agregó bromuro de 4-metilfenetileno (0.2 mL, 1.3 mmol). La mezcla fue calentada a la temperatura de reflujo de 16 h, enfriada a temperatura ambiente, filtrada y concentrada in vacuo. El residuo fue disuelto en acetato de etilo, lavado con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, secado sobre sulfato de sodio anhidrido, filtrado y concentrado un vacuo para producir un producto crudo el cual fue purificado a través de cromatografía de columna de gel de sílice (heptanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto de título (0.32 g, 82% de rendimiento) como un aceite amarillo claro

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

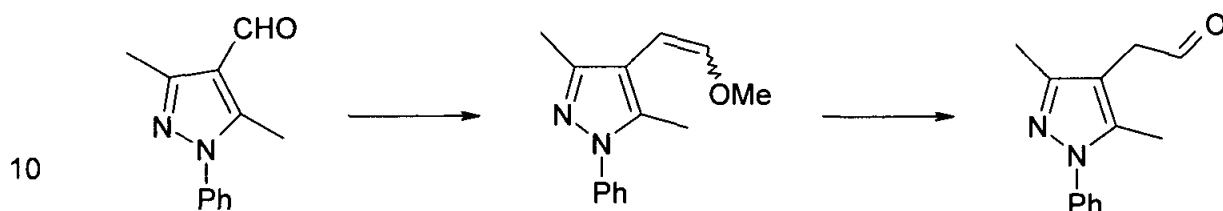


A una solución de clorhidrato de éster metílico de ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico (0.2 g, 0.75 mmol) y trietilamina (0.15 mL, 1.1 mmol) en isopropanol (5 mL) se le agregó óxido de estireno (0.12 mL, 1.05 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a una temperatura de 90°C durante 16

38

horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue purificado a través de cromatografía de columna de gel sílice (0 – 25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener el compuesto de título en la forma de un  
5 aceite café (0.19 g, 0.54 mmol).

**Ejemplo 6: procedimiento típico para la homologación de aldehídos de arilo**



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

A una suspensión enfriada con hielo de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (26.2 g, 74.9 mmol) en 300 mL de tetrahidrofurano se le agregó n-butil-litio (31 mL, 2.5 M en hexano). La mezcla fue agitada a una temperatura de 0°C durante 15 minutos y tratada con 3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (7.5 g, 37.5 mmol, suspendidos en 150 mL de tetrahidrofurano). La mezcla fue calentada lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas y extinguida por una  
20 adición lenta de una solución de cloruro de sodio acuosa saturada. El precipitado blanco resultante fue removido por filtración y el filtrado fue extraído varias veces con acetato de  
25 etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre

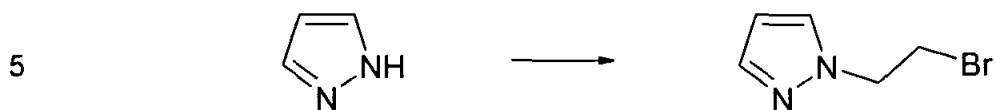
sulfato de magnesio y concentradas in vacuo a un aceite, el cual fue purificado a través de cromatografía de columna de gel de sílice (0-20% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto de título como un aceite amarillo  
5 (7.09 g, 31.1 mmol, 83% de rendimiento) como una mezcla de isómeros E:Z.

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

A una solución agitada de 4-(2-metoxi-vinil)-3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol (7.09 g, 31.1 mmol) en 100 mL de isopropanol-  
10 agua (1:1 v/v) se le agregó monohidrato de ácido p-toluensulfónico (1.5 g, 7.76 mmol). En forma posterior a que la reacción fue calentada a 60°C durante 16 horas, se le agregaron 1.9 mL de ácido hidroclicórico concentrado y la  
15 mezcla de reacción fue calentada a 60°C durante 20 horas. El solvente orgánico fue removido in vacuo y la suspensión acuosa restante fue neutralizada con una solución de bicarbonato de sodio acuosa y extraída varias veces con una mezcla de acetato de diclorometano-etilo. Los extractos orgánicos combinados  
20 fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrados in vacuo para producir un residuo, el cual fue purificado a través de cromatografía de columna de gel de sílice (0-50% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto de título como un sólido amarillo (4.02 g, 18.8 mmol, 60% de  
25 rendimiento).

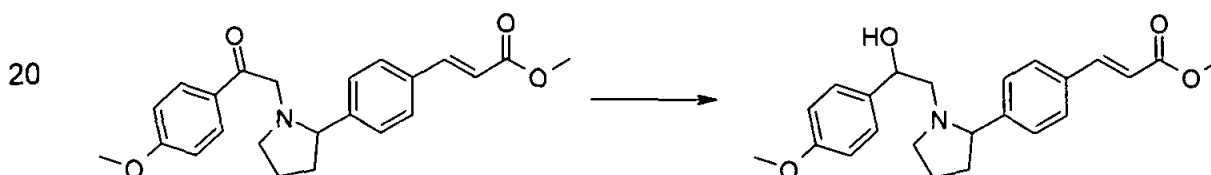
39

**Ejemplo 7: procedimiento típico de formación de 1-(2-bromoetil)-1H-pirazoles de 1-H-pirazoles.**



Una suspensión agitada de pirazol (2 g, 29.4 mmol), 1,2-dibromoetano (25.3 mL, 294 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (159 mg, 2.94 mmol), y 40% do hidróxido de sodio acuoso (9 mL, 88 mmol) fue calentada a una temperatura de 30°C durante 16 horas. El material resultante fue lavado dos veces con agua, secado sobre sulfato de sodio, filtrado y concentrado in vacuo para producir un aceite, el cual fue purificado a través de cromatografía de columna de gel de sílice (heptanos/acetato de etilo) para proporcionar el rendimiento de bromuro de alquilo deseado.

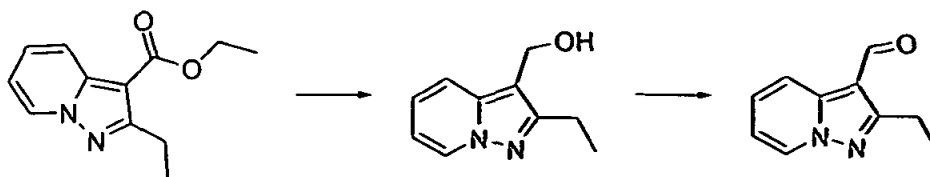
**Ejemplo 8: procedimiento típico para la reducción de cetonas a análogos hidroxi**



A una solución de éster metílico de ácido (E)-3-(4{1-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-pirrolidina-2-il}-fenil)-acrílico (0.4 g, 1.05 mmol) (preparada a partir de 2-bromo-4'-metoxi-

acetofenona siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4) en metanol (20 mL) a una temperatura de 0°C se le agregó borohidruro de sodio (0.04 g, 1.06 mmol). La mezcla resultante fue concentrada y purificada por cromatografía de columna de gel de sílice (0-20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener el producto en la forma de un aceite café (0.35 g, 0.92 mmol, 88% de rendimiento) como una mezcla de diaestereómeros.

**Ejemplo 9: procedimiento típico de formación de acetaldehídos de arilo y heteroarilo**



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

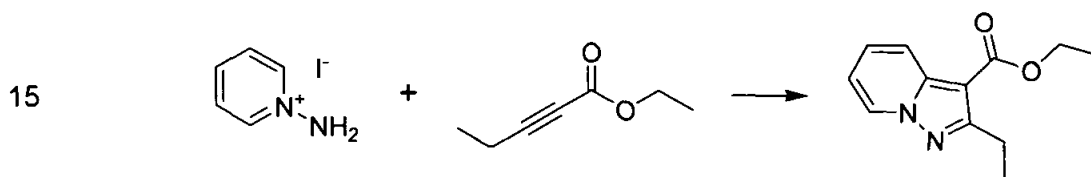
Una solución de éster etílico de ácido 2-etil-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (15 g, 68.7 mmol) en tetra hidrofurano (300 mL) fue enfriada en un baño de hielo y se le agregó hidruro de aluminio de litio (2.6 g, 68.7 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. El agua fue agregada hasta que se detuvo el burbujeo. El gel de sílice fue agregado y el solvente fue evaporado in vacuo. El residuo resultante fue purificado a través de cromatografía de sílice (20-100% de heptano(acetato de etilo) para proporcionar un rendimiento del compuesto total como un aceite color

café/amarillo (9.67 g, 80% de rendimiento).

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

A una solución de (2-etil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-  
 5 metanol (9.67 g, 54.9 mmol) 3 en tetrahidrofurano (500 mL) se  
 le agregó  $\text{MnO}_2$  (23.88 g, 264.5 mmol, 85%, secado en un horno  
 a una temperatura de  $120^\circ\text{C}$  durante 16 horas) y se agitó a  
 temperatura de reflujo durante 1.5 horas. La mezcla de reacción  
 fue filtrada, a través de la almohadilla Celite, y concentrada  
 10 bajo presión reducida para proporcionar 9.4 g (98%) de  
 producto, el cual fue utilizado sin purificación adicional.

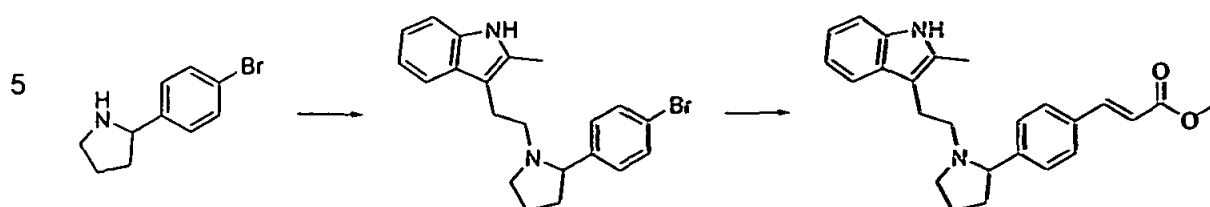
**Ejemplo 10: preparación de éster etílico de ácido 2-etil-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico**



A una solución de yoduro de de amino-piridinio (22 g, 99  
 mmol) y carbonato de potasio anhidrido (17.8 g, 128.7 mmol) en  
 dimetilformamida (225 mL) se le agregó etil-2-pentinoato (24.98  
 20 g, 198 mmol). La solución fue agitada a temperatura ambiente  
 durante 24 horas. La mezcla de reacción fue vertida en 1.2 L de  
 agua congelada. El precipitado color café resultante fue  
 recolectado por filtración de vacío y secado con aire durante 16  
 horas para proporcionar un rendimiento del producto crudo  
 25 (11.9 g, 55%), el cual fue utilizado sin purificación adicional.



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



A una solución de 2-(4-bromo-fenil)-pirrolidina (326 mg, 1.44 mmol) en diclorometano (20 mL) se le agregaron (2-metil-1H-indol-3-il)-acetaldehido (250 mg, 1.44 mmol), trietilamina (0.603 mL, 4.33 mmol) y una solución de cloruro de titanio (IV) en diclorometano (0.720 mL, 1M, 0.72 mmol), y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue tratada con cianoborohidruro de sodio (286 mg, 4.32 mmol), agitada durante 2 horas, basificada a una pH 13 con una solución acuosa de hidróxido de sodio de 5N, y extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas para proporcionar un producto crudo, el cual fue purificado a través de cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar 3-{2-[2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metil-1H-indol (630 mg, 99% de rendimiento). LCMS (m/z): 384.84 (M+1).

20

Una solución de 3-{2-[2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metil-1H-indol (6.30 mg, 1.63 mmol), acrilato de metilo

25

(286 mg, 3.26 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (14.9 mg, 0.0162 mmol),  $\text{P}(\text{t-Bu})_3\text{HBF}_4$  (18.9 mg, 0.0652 mmol) y  $\text{Cy}_2\text{NMe}$  (414 mL, 1.95 mmol) en dioxanos (10 mL), fue calentada a una temperatura de 100°C a través de microondas durante 60 minutos. La mezcla  
5 fue diluida con acetato de etilo, lavada con agua y salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para proporcionar un producto crudo, el cual fue purificado a través de cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar éster metílico de ácido (E)-3-(4-{1-[2-(2-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (400 mg, 63%). LCMS (m/z):  
10 388.97 (M+1).

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

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

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en  
25 el **Ejemplo 2**, pero utilizando éster metílico de ácido (E)-3-(4-

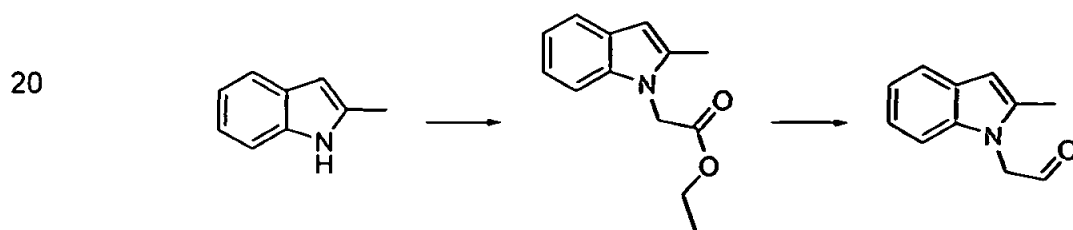
{1-[3-(1H-indol-3-il)-propil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico, se preparó (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[3-(1H-indol-3-il)-propil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (2, 16 mg, 8.1%). LCMS (m/z): 390.2166 (M+1).

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 11**, se preparó éster metílico de ácido (E)-3-(4-{1-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico. LCMS (m/z):  
10 375.15 (M+1).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el **Ejemplo 2**, pero utilizando éster metílico de ácido (E)-3-(4-{1-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (180 mg), se preparó (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (3, 11y mg, 65%). LCMS (m/z):  
15 376.1 (M+1).

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



Una solución de 2-metil-1H-indol (1.0 g, 7.6 mmol) en acetonitrilo (25 mL) fue tratada con 2-bromoacetato (2.54 mL, 2.99 MMOL), carbonato de cesio (2.10 g, 11.4 mmol( y yoduro  
25

de potasio (253 mg, 1.52 mmol) y la mezcla resultante fue  
agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla  
fue diluida con acetato de etilo, lavada con agua y sumergida  
en salmuera, secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y  
5 concentrada, y el residuo fue purificado para proporcionar éster  
etílico de ácido (2-metil-indol-1-il)-acético (1.36 g, 82% de  
rendimiento). LCMS (m/z): 218.1 (M+1).

Una solución de ésteretílico de ácido (2-metil-indol-1-il)  
(400 mL, 1.97 mmol) en dimetoxietano-diclorometano (1:1, 30  
10 mL) fue enfriada a una temperatura de -70°C y tratada con una  
solución de hidruro de aluminio de diisobutilo en ciclohexano  
(3.9 mL, 1.0 M). La reacción fue agitada a -70°C durante 4  
horas, extinguida con una solución acuosa de ácido hidroclicrico  
(80 mL, 1N) y extraída con acetato de etilo. Las capas  
15 orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de  
magnesio, filtradas y concentradas, y el residuo fue purificado  
para proporcionar (2-metil-indol-1-il)-acetaldehído (234 mg,  
75% de rendimiento). LCMS (m/z): 206.1 (M+1).

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en  
25 el Ejemplo 2, se preparó [2-(2-metil-indol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-

il}-fenil)-acrilamida (4, 76 mg, 67%) del éster metílico de ácido (E)-3-(4-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilico (113 mg). LCMS (m/z): 390.33 (M+1).

**Ejemplo 15: preparación de (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-(2-Indol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida (5)**

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

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

[(S)-1-(2-indol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida (5, 36 mg, 18%) fue preparado de éster metílico de ácido (E)-3-{4-[(S)-1-(2-indol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilico (197 mg). LCMS (m/z): 376.2026 (M+1).

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

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, se preparó (E)-N-hidroxi-3-(4-{(S)-1-[2-(5-metoxi-

AB

2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (6, 101 mg, 72%) de éster metílico de ácido (E)-N-hidroxi-3-(4-{(S)-1-[2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (140 mg). LCMS (m/z): 420.2 (M+1).

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

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, se preparó (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-fenil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (7, 74 mg, 21%) de éster metílico de ácido (E)-3-(4-{1-[2-(2-fenil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (369 mg). LCMS (m/z): 451.86 (M+1).

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

20 Con una agitación vigorosa, POCl<sub>3</sub> (1.4 mL, 15 mmol) fueron agregados lentamente al dimetilformaldehído (2 mL) a una temperatura de 0°C. Se agregó 2-(5-Metil-isoxazol-3-il)-1H-indol (1.0 g, 5.04 mmol) disuelto en N,N-dimetilformaldehído (8 mL). A la mezcla de reacción se le permitió estar a temperatura ambiente, se agitó durante 4 horas, y extinguida con hielo

seguido por el 10% de una solución de hidróxido de sodio. El precipitado resultante fue lavado con agua, secado in vacuo, y purificado a través de cromatografía de columna de gel de sílice (30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-indol-3-carbaldehído (0.6 g, 2.65 mmol) como un sólido color blanco.

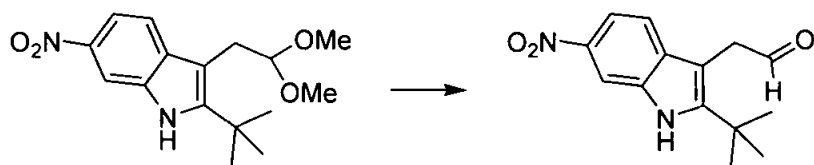
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 6, se preparó [2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-indol-3-il]-acetaldehído (0.4 g) del aldehído descrito anteriormente.

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

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

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





5

Paso a: preparación de 2-ter-butil-3-(2,2-dimetoxi-etil)-6-nitro-1H-indol

Se agregó 2-Bromo-5-nitro-fenilamina (4.9 g, 22.6 mol), Pd2(dba)3 (207 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (531 mg, 0.904 mmol) en un frasco de fondo redondo de 500 mL seco. El frasco fue evacuado y purgado con nitrógeno tres veces. Se agregó 1,1-Dimetoxi-5,5-dimetil-hex-3-ino (4.61 g, 27.1 mmol), diciclohexil-metil-amina (14.5 mL, 67.8 mmol) y N,N-dimetilformaldehído (56.5 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 24 horas, enfriada a temperatura ambiente, y filtrada a través de la almohadilla de Celite, la cual fue enjuagada con acetato de etilo. El filtrado y el lavado fueron combinados, lavados con agua y una solución de cloruro de sodio, secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y concentrados in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto de título como un polvo color naranja (1.41 g, 20%). LCMS (m/z): 307.1 (M+1).

Paso b: preparación de (2-ter-butil-5-nitro-1H-indol-3-il)-acetaldehído

25



A una solución de 2-ter-butil-3-(2,2-dimetoxi-etil)-6-nitro-1H-indol (1.08 g, 3.54 mmol) en diclorometano (11.8 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (5.9 mL, 50% acuoso) en forma de gotas a una temperatura de 0°C. Posterior a que se agitó la  
5 mezcla durante 1 hora, la reacción fue calentada a temperatura ambiente y extinguida con una solución de bicarbonato de sodio saturada hasta que se alcanzó un pH neutro. La mezcla fue separada y la fase acuosa fue extraída tres veces con diclorometano (75 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron  
10 lavadas con una solución de cloruro de sodio saturada, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada in vacuo para proporcionar el compuesto de título como un polvo color naranja (546 mg, 59%). LCMS (m/z): 261.9 (M+1).

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

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

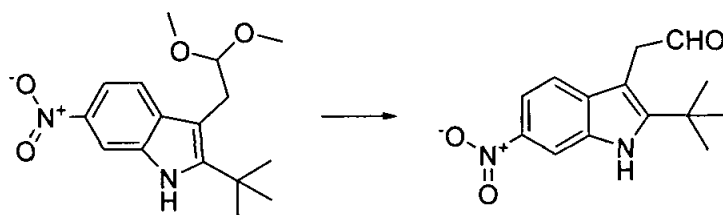
**Ejemplo 20: preparación de (E)-3-(4-{1-[2-(2-ter-butil-6-  
25 metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-**

115

**N-hidroxi-acrilamida (10)**

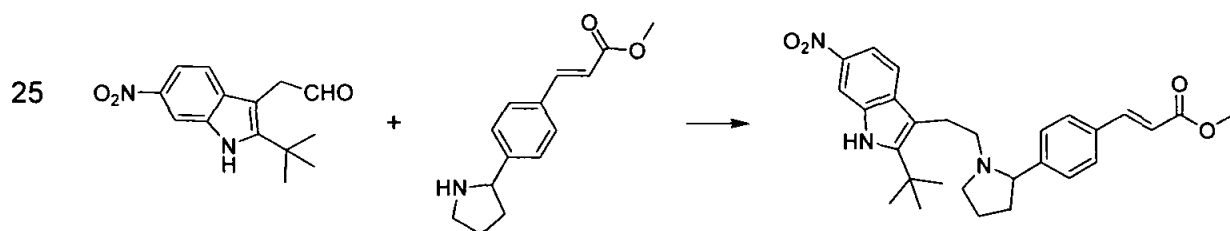
Paso a: preparación de (2-ter-butil-6-nitro-1H-indol-3-il)-acetaldehído

5



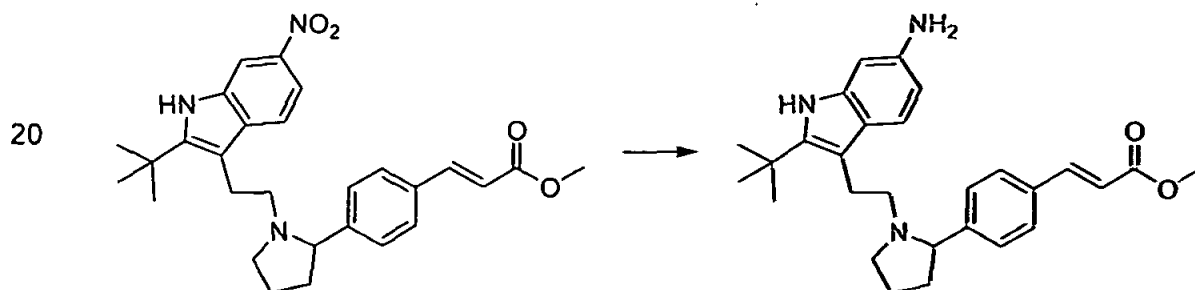
- 10 A una solución de 2-ter-butil-3-(2,2-dimetoxy-etil)-6-nitro-1H-indol (0.80 g, 2.6 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (5 mL, 50%) a una temperatura de 0°C y la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 6 horas. El bicarbonato de sodio saturado fue agregado
- 15 hasta que el pH fue mayor a 7. La capa acuosa fue extraída con cloruro de metileno varias veces. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas, y concentradas in vacuo. El residuo fue purificado a través de cromatografía de columna de gel de sílice a
- 20 proporcionar el compuesto de título (0.62 g, 91%). LCMS (m/z): 261.0 (M+1).

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



A una solución de (2-ter-butil-6-nitro-1H-indol-3-il)-acetaldehído (0.74 g, 2.8 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se le agregó clorhidrato de éster metílico de ácido (E)-3-(4-pirrolidin-2-il-fenil) (0.91 g, 3.4 mmol) y trietilamina (871  $\mu$ L, 6.26 mmol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora se le agregó triacetoxiborohidruro (0.88 g, 4.0 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas, diluida con acetato de etilo, y lavada con bicarbonato de sodio saturado y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y concentrada in vacuo. El residuo fue purificado a través de cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto de título (0.77 g, 57%). LCMS (m/z): 476.2539 (M+1).

Paso c: preparación de éster metílico de ácido (E)-3-(4-{1-[2-(6-amino-2-ter-butil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico



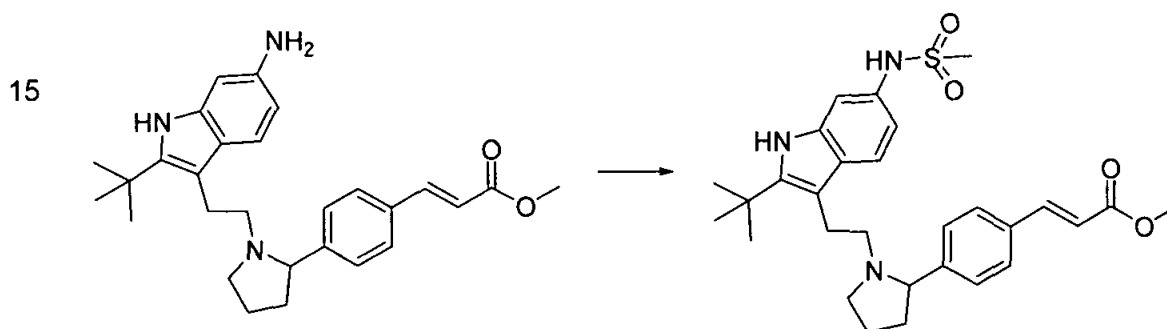
A una solución de éster metílico de ácido (E)-3-(4-{1-[2-(6-amino-2-ter-butil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (0.70 g, 1.5 mmol) en etanol (14 mL) y agua (7 mL) se le agregó

25

146

polvo de hierro (0.74 g, 13 mmol) y cloruro de amonio (87 mg, 1.6 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a una temperatura de 85°C durante 1 hora. El polvo de hierro adicional (820 mg, 14.7 mmol), etanol (6 mL) y agua (3 mL) fueron agregados y la  
5 reacción fue agitada a una temperatura de 85°C durante 50 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y concentrada in vacuo, y el residuo fue asimilado en agua. Un precipitado sólido color café fue recuperado a través de una filtración de vacío para proporcionar un rendimiento del compuesto de título (0.40  
10 g, 49% de rendimiento). LCMS (m/z): 446.0 (M+1).

Paso d: preparación de éster metílico de ácido (E)-3-(4-{1-[2-(2-ter-butil-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-il}-fenil)-acrílico

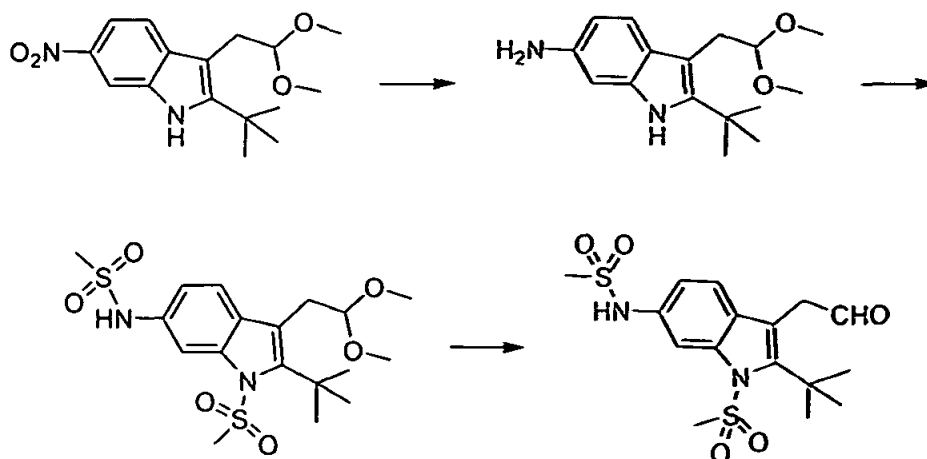


A una solución de éster metílico de ácido (E)-3-(4-{1-[2-(6-amino-2-ter-butil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico  
20 (0.70 g, 1.6 mmol) en diclorometano (7 mL) se le agregó cloruro de metansulfonilo (0.918 g, 1.73 mmol), trietilamina (241 µL, 1.73 mmol). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, diluida con acetato de tilo, y lavada  
25 con ácido 1 N hidroclicórico, una solución de bicarbonato de

sodio saturada, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada in vacuo. El residuo fue purificado a través de cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto de título (0.21 g, 26% de rendimiento). LCMS (m/z): 523.9 (M+1).

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

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



Paso a: preparación de 2-ter-butil-3-(2,2-dimetoxi-etil)-1H-indol-

147

6-ilamina

A una solución de 2-ter-butil-3-(2,2-dimetoxi-etil)-6-nitro-1H-indol (611 mg, 2mmol) en metanol se le agregó hidróxido de paladio en carbón (100 mg). El frasco fue evacuado y purgado con gas de hidrógeno tres veces. La reacción fue agitada bajo hidrógeno durante 16 horas y filtrada a través de la almohadilla de Celite, la cual fue enjuagada con metanol. La solución orgánica fue combinada y concentrada in vacuo y el residuo fue purificado a través de cromatografía de flash para proporcionar el producto deseado (347 mg, 63% de rendimiento).

Paso b: preparación de N-[2-ter-butil-3-(2,2-dimetoxi-etil)-1-metansulfonil-1H-indol-6-il]-metansulfonamida

A una solución de 2-ter-butil-3-(2,2-dimetoxi-etil)-1H-indol-6-ilamina (347 mg, 1.25 mmol) y trietilamina (0.350 mL, 2.5 mmol) en diclorometano (6 mL) se le agregó cloruro de metansulfonilo (0.291 mL, 3.75 mmol) a una temperatura de 0°C. Posterior a que la mezcla fue agitada durante 16 horas, la mezcla fue vertida en agua y la capa acuosa fue extraída con diclorometano. Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas, y concentradas in vacuo. El producto crudo fue purificado por una cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto de título (40 mg, 7% de rendimiento). LCMS (m/z): encontrado 431 (M-1).

Paso c: preparación de N-[2-ter-butil-1-metansulfonil-3-(2-oxo-etil)-1H-indol-6-il]-metansulfonilamida

A una solución de N-[2-ter-butil-1-metansulfonil-3-(2-oxo-etil)-1H-indol-6-il]-metansulfonilamida (110 mg, 0.25 mmol) en  
5 diclorometano (1 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (1 mL, 50% acuoso) en forma de gotas a una temperatura de 0°C. Posterior a 1 hora, la solución fue calentada a temperatura ambiente y extinguida con una solución de bicarbonato de sodio saturada hasta que alcanzara el pH neutro. La mezcla fue  
10 separada y la fase acuosa fue extraída tres veces con diclorometano (10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución de cloruro de sodio saturada, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas, y concentradas in vacuo para obtener el producto crudo en un rendimiento cuantitativo el  
15 cual fue utilizado directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS (m/z): 385.1 (M-1).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3, se preparó éster metílico de ácido (E)-3-(4-{1-[2—(2-ter-butil-1-metansulfonil-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico de N-[2-ter-butil-1-metansulfonil-3-(2-oxo-etil)-1H-indol-6-il]-metansulfonamida en  
20 40% de rendimiento.

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, se preparó (E)-3-(4-{1-[2—(2-ter-butil-1-metansulfonil-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-etil]-

25

pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida y se aisló del HPLC preparativo (11, 2.6 mg, 4%) como un sólido color amarillo ligero. LCMS (m/z): 603 (M+1)

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

A una solución agitada de clorhidrato de éster metílico de ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico (0.3 g, 1.12 mmol) en N, N-dimetilformaldehído (20 mL) se le agregó en 10 secuencias trietilamina (0.5 mL, 3.58 mmol), clorhidrato de carbodiimida 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo) (0.24 g, 1.25 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.17 g, 1.25 mmol) y ácido 2-metilindol-3-acético (0.235 g, 1.24 mmol). La reacción fue agitada durante 16 horas y diluida con diclorometano, y la 15 solución fue lavada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice (2% metanol en diclorometano) para obtener éster metílico de ácido 20 (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-pirrolidina-2-il)-fenil)-acrílico como un aceite sin color (0.42 g, 1.03 mmol, 93% de rendimiento).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, se preparó (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (12, 0.31 g, 25



0.768 mmol, 78% de rendimiento) con un sólido color blanco-crema. LCMS (m/z): 404.1 (M+1).

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

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

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

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

15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3, se preparó éster metílico de ácido (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-(2-fenil-2H-pirazol-3-ilmetil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.347 g, 0.869 mmol) de 2-fenil-2H-pirazol-3-carbaldehído (0.2 g, 1.16 mmol, 77% de rendimiento).

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

25 **Ejemplo 25: preparación de (E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-**

mg

**pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-  
acrilamida (15)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se suspendió clorhidrato de éster metílico de ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)acrilico (0.312 g, 1.16 mmol) en un frasco secado en horno bajo nitrógeno y trietilamina (0.3 mL, 2.16 mmol) en diclorometano seco y la mezcla fue sonicada durante 30 segundos. Se agregó cloruro de fenilacetil (0.13 mL, 0.98 mmol) y la mezcla fue calentada lentamente a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción fue extinguida por adición de una solución de cloruro de amonio acuoso. Se agregó acetato de etilo, las capas fueron separadas, y la capa acuosa fue lavada con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas obre sulfato de magnesio, filtradas,

150

y concentradas in vacuo para proporcionar un aceite el cual fue purificado a través de cromatografía de columna de gel de sílice (0-40% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar éster metílico de ácido (E)-3-[4-((S)-1-fenilacetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilico como un aceite incoloro (0.262 g, 0.75 mmol, 76% de rendimiento).

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

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

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

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

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, se preparó éster metílico de ácido (E)-3-(4-{1-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilico (0.22 g, 0.63

mmol, 56% de rendimiento) de 4-hidroxifenetilbromuro (0.23 g, 1.1 mmol).

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

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

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

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

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

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

25 Siguiendo los procedimientos análogos descritos en el

5

Ejemplo 6, se preparó (4-cloro-fenil)-acetaldehído (0.49 g, 3.17 mmol) de 4-cloro-benzaldehído (2 g, 14 mmol).

5 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, se preparó éster metílico de ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (0.18 g, 0.54 mmol, 44% de rendimiento) del acetaldehído descrito anteriormente (0.25 g, 1.6 mmol).

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

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

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

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

25 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos anteriormente en el Ejemplo 2, (E)-3-(4-{1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (23, 0.12 g, 60%

de rendimiento como un sólido color amarillo pálido. LCMS (m/z): 405.1 (M+1).

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

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

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

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

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

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

25 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, se preparó (E)-3-(4-{1-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-

[52]

pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (25, 0.05 g, 1.135 mmol, 25% de rendimiento) como un sólido color amarillo pálido. LCMS (m/z): 371.0 (M+1).

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

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

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

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

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

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



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

5 355.1 (M+1)

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, se preparó (E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-pirrolidina-2-il]-fenil}-acrilamida (28, 0.15 g, 0.43 mmol, 83% de rendimiento) como un sólido color blanco-crema. LCMS (m/z): 353.1 (M+1).

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

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

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-(2-hidroxi-2-p-tolil-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.33 g, 0.86 mmol) fue convertido en (E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(2-hidroxi-2-p-tolil-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida (29, 0.28 G, 0.76 mmol, 89% de rendimiento)  
25 como un sólido color amarillo pálido. LCMS (m/z): 367.1 (M+1).

3

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

5 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, éster metílico de ácido (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (0.33 g, 0.86 mmol) fue convertido a (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (30, 0.19 g, 0.5 mmol, 58% de rendimiento) como un sólido  
10 color café pálido. LCMS (m/z): 383.1 (M+1).

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 4 y 8, se preparó éster metílico de ácido (E)-3-(4-  
15 {(S)-1-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (0.28 g, 0.73 mmol) de 2-bromo-1-(4-cloro-fenil)-etanona (0.3 g, 1.12 mmol).

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

25 **Ejemplo 42: preparación de (E)-3-(4-{1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-**

**2-hidroxi-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (32)**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 4 y 8, se preparó éster metílico de ácido (E)-3-(4-  
{(S)-1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-

5 acrílico (0.29 g, 0.69 mmol) de 2-bromo-3', 4'-dicloroacetofenona (0.3 g, 1.12 mmol).

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

**Ejemplo 43: preparación de (E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(3-fenil-propil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida (33)**  
15

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

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

154

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

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

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

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, se preparó éster metílico de ácido (E)- 3-{4-[(S)-  
15 1-(2-tiofen-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.15 g, 0.44 mmol) de ácido metansulfónico de éster 2-tiofen-3-il-etil (0.64 g, 3.1 mmol).

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

**25 Ejemplo 46: preparación de (E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(3-metil-**

**butil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida (36)**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, se preparó éster metílico de ácido (E)-3-{4-[(S)-1-(3-metil-butil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.17 g, 0.65 mmol) de 1-bromo-3-metilbutano (0.3 g, 1.1 mmol).

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

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

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

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

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, se preparó éster metílico de ácido (E)-3-[4-((S)-1-ciclopropilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico de bromometil-

15

ciclopropano (0.16 g, 1.2 mmol).

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

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

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

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

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

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, se preparó (E)-3-[4-(1-ciclopentilmetil-pirrolidin-2-

il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (40, 0.24 g, 76% de rendimiento) como un sólido color blanco. LCMS (m/z): 315.1 (M+1).

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

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

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3, se preparó éster metílico de ácido (E) -3-(4-{(S)-1-[2-(tetrahydro-piran-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilico  
15 (0.14 g, 0.41 mmol, 35% de rendimiento) de (tetrahydro-piran-4-il)-acetaldehído (0.15 g, 1.17 mmol como un aceite color amarillo.

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

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

25

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

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

10 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplo 2, 3, 6, 9, y 10, se preparó (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (44) de éster metílico de ácido (E)-3-((S)-4-Pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico y éster etílico de ácido but-2-  
15 inoico. LCMS (m/z): 391.2126 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.21 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.41 (D, J=15.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.91 (dd, J)7.8, 6.9 Hz, 1H), 6.61 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J= 15.8 Hz, 1H), 3.44 (dt, J= 9.0, 2.8 Hz, 1H), 3.26 (t, J= 8.3  
20 Hz, 1H), 2.74-2.51 (m, 3H), 2.40-2.22 (m, 2H), 2.17 (s, 3 H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 166.44, 150.68, 141.41, 140.54, 135.13, 129.17, 128.77, 128.61, 124.10, 117.94, 117.23, 112.36, 71.12, 55.56, 54.79, 35.54, 23.52, 23.01, 11.78.

25 **Ejemplo 55: preparación de (E)-N-hidroxi-3-(4-((R)-1-[2-(2-**



**metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-  
acrilamida (45)**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplo 2 y 3, se preparó (E)-N-hidroxi-3-(4-((R)-1-[2-(2-  
5 metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-  
acrilamida (45) de éster etílico de ácido but-2-inoico y éster ter-  
butílico de ácido (R)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-carboxílico.  
LCMS (m/z): 391.2134 (M+1).

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

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

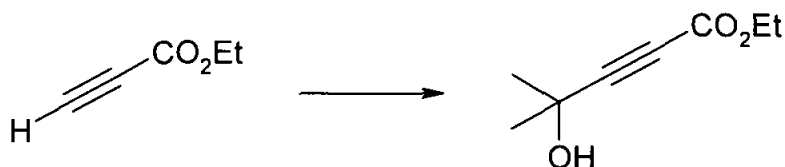
**Ejemplo 57: preparación de (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-etil-  
pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-  
20 hidroxi-acrilamida (47)**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 2 y 3, se preparó (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-etil-  
pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-  
acrilamida (47) de éster metílico de ácido (E)-3-((S)-4-  
25 pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico y éster etílico de ácido pent-2-

inoico. LCMS (m/z): 405.2275 (M+1).

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

- 5 Paso a: preparación de éster etílico de ácido 4-hidroxi-4-metil-pent-2-inoico

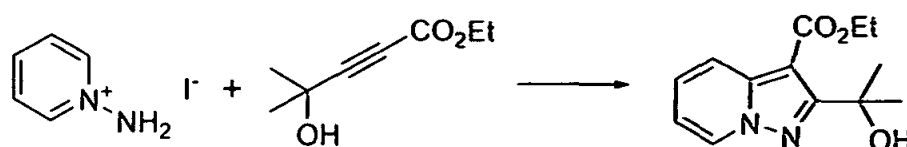


- 10 A una solución agitada de éster etílico de ácido propiónico (20 mL, 197 mmol) en una mezcla de 300 mL de tetrahidrofurano:éter:pentano (4:1:1 en volumen) enfriado en un baño de isopropanol/hielo seco se le agregó n-butilitio (79 mL, 197 mmol, 2.5 M en hexanos) en forma de gotas. Posterior a 15 minutos, la acetona anhidrida (131.1 mL, 197 mmol) fue agregada lentamente. La reacción fue mantenida por a una temperatura de -78°C durante 8 horas y extinguida con una solución de cloruro de amonio acuosa, y la mezcla resultante fue agitada durante 5 minutos. La reacción fue calentada a
- 20 temperatura ambiente y extraída repetidamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas in vacuo, y el residuo fue purificado a través de cromatografía de columna de gel de sílice (0-15% acetato de etilo en heptano) para
- 25 proporcionar el compuesto de título (10.75 g, 68.8 mmol) como

un aceite color amarillo.

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

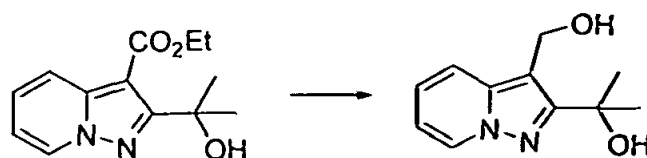
5



A una suspensión de yoduro de 1-amino-piridinio (0.343 g, 1.54 mmol) y carbonato de potasio (0.278 g, 2.01 mmol) en 2 mL, N,N-dimetilformamida se le agregó éster etílico de ácido 4-hidroxi-4-metil-pent-2-inoico (0.262 g, 1.70 mmol) en 1 mL N,N-dimetilformamida en forma de gotas. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, vertida en hielo y filtrada, y el sólido fue lavado con agua para proporcionar el producto crudo como un sólido color café. El filtrado fue extraído con acetato de etilo y el sólido filtrado anteriormente fue combinado con los extractos orgánicos, el cual fue secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y concentrado in vacuo y el residuo fue purificado a través de cromatografía de columna de gel de sílice (0-50% de acetato de etilo en heptano) para obtener el producto como un sólido color amarillo (0.296 g, 1.19 mmol, 77% de rendimiento).

25

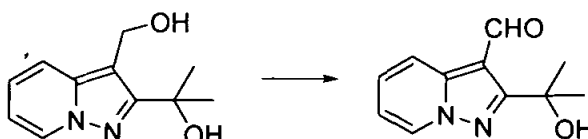
Paso c: preparación de 2-(3-hidroximetil-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propan-2-ol



158

A una solución de éster etílico de ácido 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (1.54 g, 6.20 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) a una temperatura de 0°C se le agregó hidruro de aluminio de litio (0.27 g, 6.20 mmol). La mezcla fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 6 horas. La reacción fue enfriada en un baño de hielo y 0.27 mL de agua, 0.27 mL de 15% de hidróxido de sodio acuoso y 0.81 mL de agua fueron agregados en secuencias. La mezcla fue filtrada a través de un tapón de Celite, la cual fue lavada con metanol. El filtrado y lavado fueron combinados y concentrados in vacuo para proporcionar 1.5 g del compuesto de título como un aceite color amarillo que fue utilizado directamente en el siguiente paso.

Paso d: preparación de 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído



20

A una solución de 2-(3-hidroximetil-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propan-2-ol (1.8 g, 7.42 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le agregó óxido de manganeso (IV) (5.22 g, 60 mmol) y la mezcla fue calentada a una temperatura de 65°C durante 40 horas. La mezcla fue

filtrada a través de la almohadilla de Celite, la cual fue lavada con exceso de diclorometano. Los filtrados fueron combinados y concentrados in vacuo y el residuo fue purificado a través de cromatografía de columna de gel de sílice (0-40% acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto de título (1.01 g, 4.95 mmol, 67% de rendimiento) como un sólido color amarillo claro.

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Paso a del Ejemplo 6, 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído (3.70 g, 18.1 mmol) fue convertido a 2-[3-(2-metoxi-vinil)-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propan-2-ol (3.01 g, 13.00 mmol, 72% de rendimiento).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Paso b del Ejemplo 6, utilizando ácido hidrocórico concentrado (0.5 mL, 6 mmol) en lugar del ácido p-toluensulfónico, 2-[3-(2-metoxi-vinil)-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propan-2-ol (1.23 g, 5.30 mmol) fue convertido a 1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-2-oxa-8a,9-diaza-fluoren-3-ol (0.697 g, 3.19 mmol, 60% de rendimiento) como un sólido color amarillo claro.

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

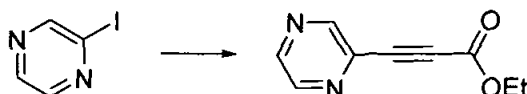
**Ejemplo 59:** preparación de (E)-N-hidroxi-3-(4-[(S)-1-[2-(2-

58

**pirazin-2-il-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-  
fenil)-acrilamida (49)**

Paso a: preparación de éster etílico de ácido de pirazin-2-il-  
propiónico

5



A una solución de bromuro de zinc (6.49 g, 28.8 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) se le agregó trietilamina (16 mL, 115.2 mmol), iodopirazina (4.95 g, 24 mmol), propionato de etilo (3.66 mL, 36 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (832 mg, 0.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con éter de dietilo, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de magnesio anhidrido, , si filtró y se concentró in vacuo. El residuo fue purificado a través de cromatografía de columna de gel de sílice (40% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar un rendimiento del compuesto de título como un aceite color naranja (2.19 g, 52% de rendimiento). LCMS (m/z): 176.97 (M+).

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

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

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

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

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, se preparó éster metílico de ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (1.0 g, 2.7 mmol) de éster 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etílico de ácido metansulfónico (1.06 g, 4.41 mmol).

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

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

Se agregó por goteo oxiclورو fosforoso (4.01 mL, 43

mmol) a N,N-dimetilformamida (9.96 mL, 129 mmol) a una temperatura de 0°C y la mezcla fue agitada durante 20 min. Una solución de 2-ter-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5.0 g, 28.7 mmol) disuelta en N,N-dimetilformamida (30 mL) fue agregada y la mezcla resultante fue calentada lentamente a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, posteriormente a una temperatura de 40°C durante 3 horas, y enfriada en un baño de hielo, y se agregaron 0.5 mL de agua. La mezcla de reacción fue calentada lentamente a una temperatura de 40°C y agitada durante 20 horas. La mezcla fue vertida en aproximadamente 100 mL de hielo, neutralizada con un hidróxido de sodio acuoso (5%) y extraído con diclorometano. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas in vacuo, y el residuo fue purificado a través de cromatografía de columna de gel de sílice (0-30% acetato de etilo en heptano) para obtener 2-ter-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído (2.4 g, 11.9 mmol, 41% de rendimiento) como un sólido color blanco crema.

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 6, 2-ter-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído fue convertido a (2-ter-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-acetaldehído.

25 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3, se preparó éster metílico de ácido (E)-3-(4-((S)-1-



[2-(2-ter-butil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilico (0.072 g, 0.167 mmol, 18% de rendimiento) de (2-ter-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-acetaldehído (0.285 g, 0.92 mmol).

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

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, se preparó éster metílico de ácido (E)-3-{4-[1-(2-  
15 imidazol[1,2-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil}-acrilico (0.46 g, 0.95 mmol) de éster 2-imidazol[1,2-a]piridin-3-il-etílico de ácido metansulfónico (1.05 g, 4.37 mmol).

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

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

161

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 6 y utilizando cloruro de fosfonio trifenil-(2-trimetilsilanil-etoximetilo), 2-metil-imidazol[1,2-a]piridina-3-carbaldehído fue convertido en 2-metil-3-[2-(2-trimetilsilanil-etoxi)-vinil]-imidazol[1,2-a]piridina (96% de rendimiento).

A una solución de 2-metil-3-[2-(2-trimetilsilanil-etoxi)-vinil]-imidazol[1,2-a]piridina (1.8 g, 6.56 mmol) en una mezcla de acetonitrilo en agua (1:1 en volumen, 16 mL) en una botella de plástico de 100 mL, se le agregó HF (8 mL, 48% solución en agua). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 96 horas y se agregó bicarbonato de sodio sólido en lotes hasta que la mezcla haya alcanzado un Ph6. La mezcla fue lavada dos veces con éter, basificada a un pH 8 con hidróxido de sodio sólido, y extraído tres veces con diclorometano. Los extractos de diclorometano fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrados in vacuo para proporcionar (2-metil-imidazol[1,2-a]piridin-3-il)-acetaldehído (922 mg) como un semi-sólido color café profundo fue utilizado directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3, se preparó éster metílico de ácido (E)-3-(4-{-1-[2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (0.096 g, 0.246 mmol, 125 de rendimiento) de (2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acetaldehído.

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en

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

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

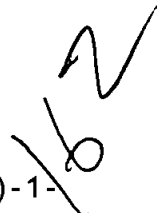
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 6, se preparó (3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-  
10 acetaldehído de 3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído.

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, se preparó (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirrolidin-2-il]-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (55,  
20 0.01 g, 0.021 mmol, 21% de rendimiento) como un sólido color blanco. LCMS (m/z): 431.1 (M+1).

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

25 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en



el Ejemplo 3, se preparó éster ,etílico de ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-metil-5-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.20 g, 0.48 mmol, 22% de rendimiento) de (3-metil-5-fenil-isoxazol-4-il)-acetaldehído (0.5 g, 2.5 mmol).

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

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

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

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, el compuesto de título fue preparado (57, 1.5 mg, 6.1% de rendimiento). LCMS (m/z): 418.2122 (M+1).

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

25 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, se preparó éster metílico de ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (1.2 g, 3.0

mmol) de éster 2-(1H-pirazol-4-il)-etílico de ácido metansulfónico (1.2 g, 4.3 mmol).

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

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

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

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

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

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

25 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en

163

el Ejemplo 3, se preparó éster metílico de ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (0.41 g, 1.12 mmol) del acetaldehído descrito anteriormente (0.35 g, 2.3 mmol, 52% de rendimiento).

5 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, se preparó (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (60, 0.09 g, 0.24 mmol, 22% de rendimiento) como un sólido color amarillo pálido. LCMS (m/z): 369.0 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, 10 DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.73 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.45 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J= 17.4 Hz), 7.28 (d, J=7.7 Hz, 2H), 6.43 (d, J= 15.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.43-3.23 (m, 2H), 2.45-2.23 (m, 4H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.89 (s, 3 H), 1.86-1.73 (m, 3 H), 1.57-1.43 (m, 1 H); <sup>13</sup>C RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 162.66, 15 145.58, 143.62, 137.99, 135.29, 133.26, 127.49, 127.26, 118, 26, 113.36, 68.48, 54.44, 52.85, 35.34, 34.62, 22.52, 22.14, 11.32, 8.84; HRMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+1]<sup>+</sup> 369.2291, encontrado 369.2289.

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

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

25

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

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

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

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

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

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en

16

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

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 7, 4, y 2, se preparó (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-(2-(4-metil-pirazol-1-il)-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida (64) de  
10 4-metil-1H-pirazol. LCMS (m/z): 341.1 (M+1).

**Ejemplo 75: preparación de (E)-3-{4-[(S)-1-(2-(4-bromo-pirazol-1-il)-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}- N-hidroxi-acrilamida (65)**

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

**Ejemplo 76: preparación de (E)-3-{4-[(S)-1-(2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}- N-hidroxi-acrilamida (66)**  
20

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

**25 Ejemplo 77: preparación de (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(3,4,5-**



**trimetil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida  
(67)**

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

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

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

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

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

165

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, posterior a la purificación de HPLC preparativa (0.1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo y agua), se obtuvo

(E)-3-[4-((S)-1-{2-[3-(2,2-dimetil-propil)-5-hidroxi-4-metil-pirazol-1-il]-etil}-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (68, 0.31 g, 43% de rendimiento). LC-MS (m/z): 427.2711 (M+1).

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

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

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, se preparó éster metílico de ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (0.69 g, 1.7 mmol) de 4-bromo-1-(2-bromo-etil)-3-metil-1H-pirazol (0.69 g, 1.9 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, se preparó (E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (70,

0.57 g, 91% de rendimiento). LCMS (m/z): 420.1048 (M+1).

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

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

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

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

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, se preparó (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(5-metil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (72, 0.57 g, 81% de rendimiento). LCMS (m/z): 341. 1976 (M+1).

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

NB

**acrilamida (73)**

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

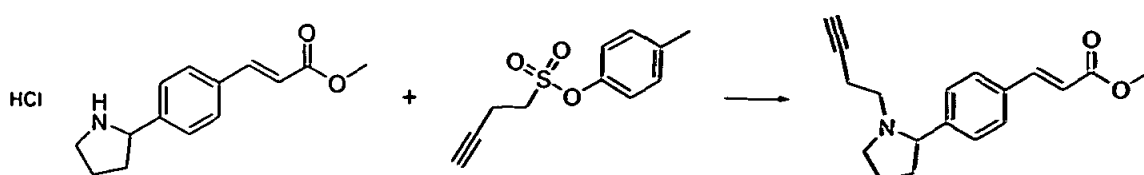
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, se preparó (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida (73, 0.62 g, 89% de rendimiento). LCMS (m/z): 395.1703 (M+1).

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

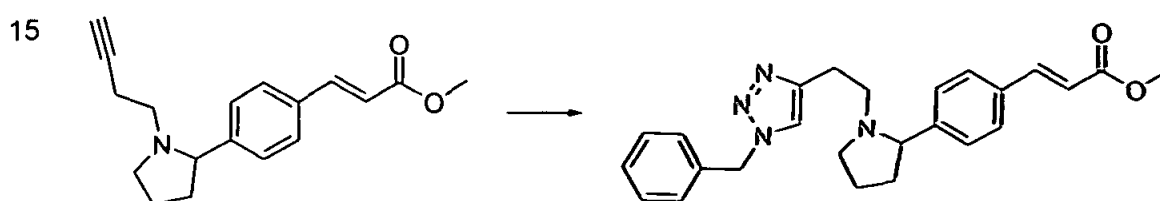
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, en donde el carbonato de potasio es reemplazado con carbonato de cesio y un equivalente de 0.5 de bromuro de tetrabutil-amonio, se preparó éster metílico de ácido (E)-3-{4-[1-(2-imidazol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.16 g, 0.49 mmol) de sal de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-1H-imidazol (0.30 g, 1.8 mmol).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, se preparó (E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(2-imidazol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida (74, 0.011 g, 6.35 de rendimiento). LCMS (m/z): 327.1821 (M+1).

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



Una mezcla de éster metílico de ácido (E)-3-(4-pirrolidin-  
 5 2-il-fenil)-acrílico (5.52 g, 20.6 mmol), 3-butinil p-  
 toluensulfonato (4.55 mL, 24.7 mmol) y carbonato de potasio  
 (5.98 g, 43.3 mmol) en acetonitrilo (15 mL) fue calentada a una  
 temperatura de 65°C durante 9 horas. Posterior a que se enfrió  
 a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue filtrada,  
 10 concentrada, y purificada a través de cromatografía de columna  
 de gel de sílice, y el residuo fue re-cristalizado de heptano para  
 proporcionar éster metílico de ácido (E)-3-[4-(1-but-3-inil-  
 pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico (3.68 g, 63% de rendimiento).  
 LCMS (m/z): 284.2 (M+1).



A una suspensión de éster metílico de ácido (E)-3-[4-(1-  
 20 but-3-inil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico (50 mg, 0.176 mmol) y  
 azida de bencilo (23.5 mg, 0.176 mmol) en una mezcla de agua  
 (0.7 mL) y ter-butanol (0.7 mL), se le agregaron una solución de  
 ascorbato de sodio (1 M en agua, 18 µL) pentahidrato de sulfato  
 de cobre (4.4 mg). La mezcla resultante fue agitada  
 25 vigorosamente por 16 horas, diluida con agua, enfriada a 0°C, y

162

filtrada, y el sólido fue lavado con agua fría y secado *in vacuo* para proporcionar éster metílico de ácido (E)-3-(4-{1-[2-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]-pirrolidina-2-il}-fenil)-acrílico (53 mg, 72% de rendimiento). LCMS (m/z) : 417.2 (M+1).

5 **Ejemplo 86: Preparación de (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]-pirrolidona-2-il)-fenil)-acrilamida (75)**

10 Siguiendo los procedimiento análogos a los descritos en los Ejemplos 85 y 2, (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1[2-(1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil-pirrolidina-2-il]-fenil)-acrilamida (75) fue preparado de azidometano y éster metílico de ácido (E)-3-[4-(1-but-3-inil-pirrolidona-2-il)-fenil]-acrílico. LCMS (m/z): 342.4 (M+1).

15 **Ejemplo 87: Preparación de (E)-N-3-(4-((S)-1-{2-[1-(2-benciloxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etil}-pirrolidona-2-il)-fenil]N-hidroxi-acrilamida (76)**

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 85 y 2, (E)-N-3-(4-((S)-1-{2-[1-(2-benciloxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etil}-pirrolidona-2-il)-fenil]N-hidroxi-acrilamida (76), fue preparado de (2-azido-etoximetil)-benceno y éster metílico de ácido (E)-3-[4-(1-but-3-inil-pirrolidona-2-il)-fenil]-acrílico. LCMS (m/z): 462.5 (M+1).

25 **Ejemplo 88: preparación de (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-trimetilsilanilmetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]-pirrolidona-2-**

**il}-fenil)-acrilamida (77)**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 85 y 2, Ejemplo 88: preparación de (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-trimetilsilanilmetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]-pirrolidona-2-il)-fenil)-acrilamida (77), fue preparado de azidometil-trimetil-silano y éster metílico de ácido (E)-3-[4-(1-but-3-inil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico. LCMS (m/z): 414.3 (M+1).

**Ejemplo 89: preparación de (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]-pirrolidona-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (78)**

Siguiendo los procedimientos análogos de aquellos descritos en los Ejemplos 85 y 2, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]-pirrolidona-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (78) fue preparada de azidometil-benceno y (E)-3-[4-(1-but-3-inil-pirrolidin-2-il)-acrílico. LCMS (m/z): 418.5 (M+1).

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

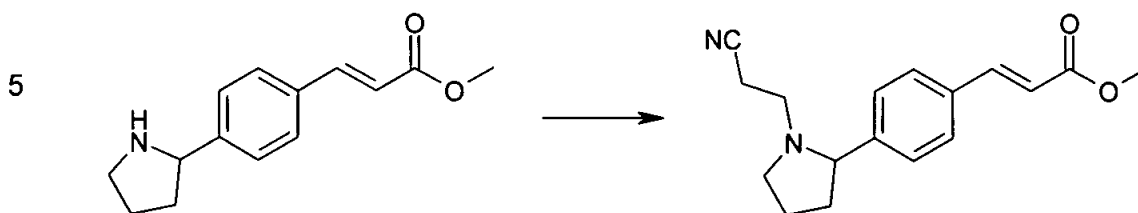
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 85 y 2, (E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(4-Amino-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etil}-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida (79) fue preparado de 4-azido-fenilamina y (E)-3-[4-(1-but-3-inil-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico. LCMS (m/z): 419.2 (M+1).

**Ejemplo 91: procedimiento típico para síntesis de análogos**

168

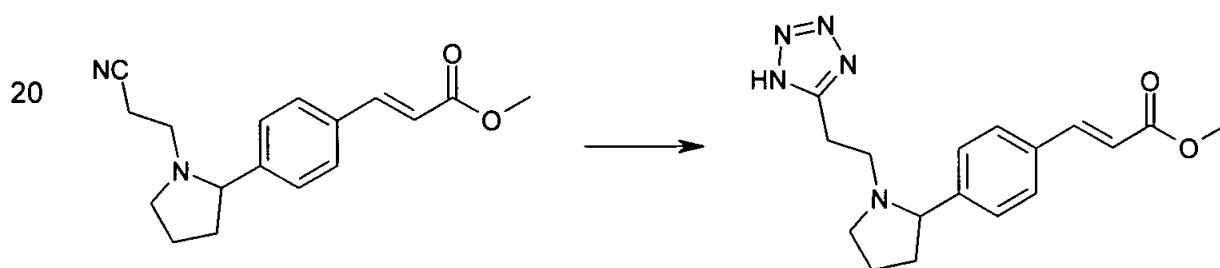
de tetrazol:

Paso a: preparación de éster metílico de ácido (E)-3-{4-[1-(2-ciano-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico



Una mezcla de (E)-3-(4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico (1.0 g, 4.3 mmol), acrilonitrilo (1.1 g, 22 mmol) y gel de sílice (4 g, grado 62 60-200 malla 150 Å) fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción fue purificada con una cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar éster metílico de ácido (E)-3-{4-[1-(2-ciano-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (1.2 g, 98%) como un aceite incoloro. LCMS (m/z): 285.1 (M+1).

Paso b: preparación de (E)-3-(4-{1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico



25 A una solución de éster metílico de ácido (E)-3-{4-[1-(2-

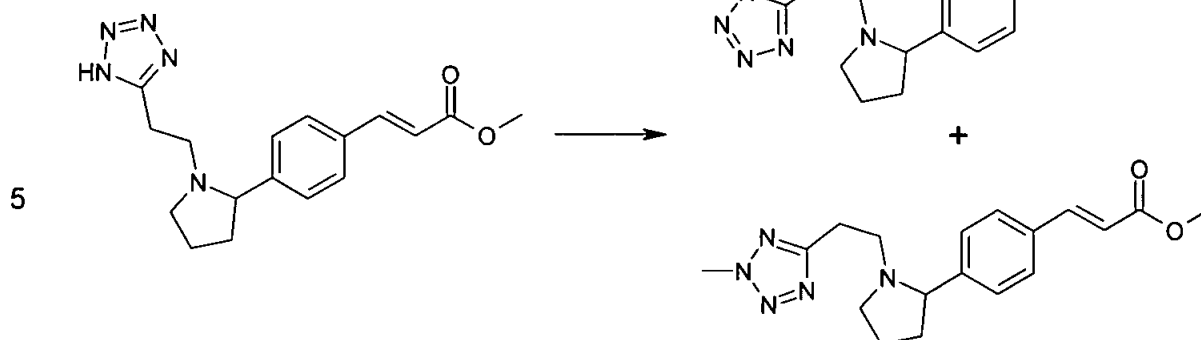


ciano-etil)-pirrolidin-2-il}-fenil}-acrílico (1.0 g, 3.5 mmol) en xileno (35 mL) fue agregado azidotrimetilestano (1.09 g, 5.30 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 130°C durante 16 horas. El solvente fue removido bajo una presión reducida y el  
5 residuo fue disuelto en una solución de hidróxido de sodio acuosa, lavada con acetato de etilo y neutralizada con 1 N hidrocloreuro. Un aceite color amarillo fue separado de la capa acuosa la cual fue extraída con cloruro de metileno: etanol (4:1) varias veces. Las capas orgánicas fueron combinadas con el  
10 aceite color amarillo, secadas con sulfato de sodio, filtradas y concentradas *in vacuo* para proporcionar 1.6 g de un aceite color amarillo, el cual fue utilizado en el paso siguiente sin una purificación adicional. LCMS (m/z): 328.9 (M+1).

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

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

25 **Ejemplo 93: procedimiento típico para alquilación de tetrazoles**



A una solución de (E)-3-(4-{1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-  
 10 pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (1.0 g, 2.1 mmol) en  
 dimetilformamida (5 mL), fue agregado yodometano (1.91 mL,  
 30.6 mmol) e hidróxido de sodio (1.64g, 30.7 mmol). La  
 reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas,  
 agua helada fue agregada, y la mezcla resultante fue extraída  
 15 varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas  
 combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada  
 de cloruro de sodio, secada con sulfato de sodio, filtrada y  
 concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado a través de una  
 cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar  
 20 (E)-3-(4-{1-[2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-  
 fenil)-acrílico (0.15 g, 21%, LCMS (m/z): 342.1 (M+1)) y (E)-3-  
 (4-{1-[2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-  
 acrílico (0.20 g, 27%, LCMS (m/z): 342.1 (M+1)).

**Ejemplo 94: preparación de (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-  
 25 2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (81)**

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

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

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

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

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

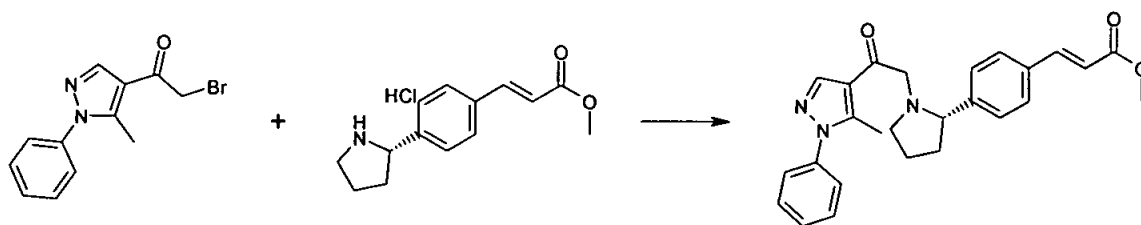
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3, éster metílico de ácido (E)-3-[4-(1-{2-[3-fenil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (0.49 g, 0.9 mmol, 69% de rendimiento) fue preparado

120

de [3-fenil-1-(3-trifluorometil-fenil-)1H-pirazol-4-il]-acetaldehído (0.35 g, 1.31 mmol).

5 Siguiendo los procedimientos análogos de aquellos descritos en el Ejemplo 2, (E)-N-hidroxi-3-[4-(1-{2-[3-fenil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-etil}-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida fue preparada (83, 0.14 g, 0.25 mmol) como un sólido café. LCMS (m/z): 547.1 (M+1).

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



15 A una solución agitada de éster metílico de ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico (45 mg, 0.17 mmol) en N,N-dimetilformamida (1mL) fue agregado trietilamina (0.074 mL, 0.537 mmol) y 2-bromo-1-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)etanona (50 mg, 0.179 mmol). Fue agregada agua, y la mezcla  
20 resultante fue extraída de forma repetida con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de sodio, filtradas y concentradas *in vacuo*, y el residuo fue purificado a través de una cromatografía de aluminio básica (0 a 20% de metanol en diclorometano) para rendir el compuesto  
25 del título (65% de rendimiento) como un aceite color amarillo.

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

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3, éster metílico de ácido (E)-3-{4-[(S)-1-(2-  
10 pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-piperidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.086 g, 0.221 mmol) fue preparado de pirazolo [1,5-a]piridin-3-il-acetaldehído y éster metílico de ácido (E)-3-((S)-4-piperidin-2-il-fenil)-acrílico en 47% de rendimiento.

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

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

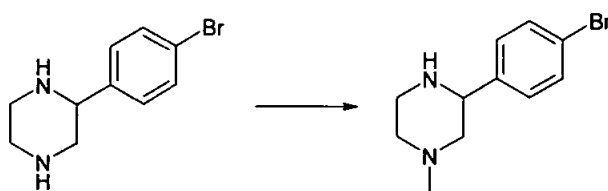
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3, éster metílico de ácido (E)-3-{4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-azepan-2-il]-fenil}-acrílico (0.042  
25 g, 0.104 mmol) fue preparado de pirazolo [1,5-a]piridin-3-il-

acetaldehído y (E)-3-((S)-4-azepan-2-il-fenil)-acrílico como un aceite color amarillo en un 22% de rendimiento.

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

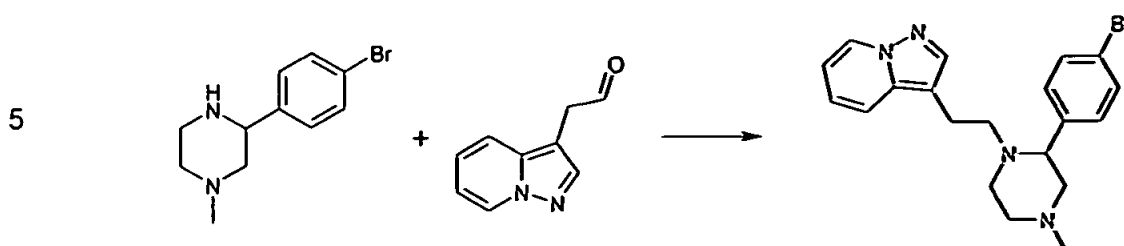
**Ejemplo 100: procedimiento típico para síntesis de análogos de fenil-piperazina**

10



A una solución enfriada (0°C) de 2-(4-bromofenil)piperazina (4.07 g, 16.0 mmol) y trietilamina (17 mL, 122 mmol) en acetona (50 mL) fue agregado a una solución de yoduro de metilo (1.4 mL, 22 mmol) en acetona (20 mL) sobre un período de 50 minutos, y la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 15 minutos, calentada a temperatura ambiente y agitada durante 16 horas. La mezcla de reacción fue tratada lentamente con cloruro de amonio saturado (150 mL) y extraída con acetato de etilo (200 mL x 3). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas con sulfato de magnesio, filtradas y concentradas *in vacuo*. La purificación a través de una cromatografía de columna de gel de sílice rápida

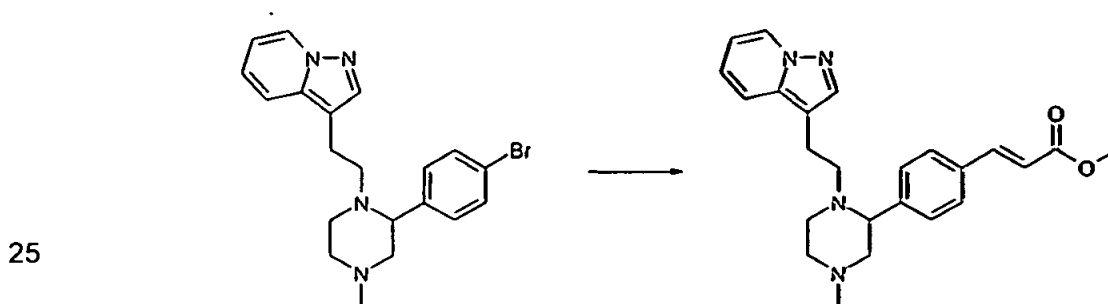
(heptano/acetato de etilo) dio 3-(4-bromo-fenil)-1-metil-piperazina (1.89 g, 46% de rendimiento). LCMS (m/z): 257.00 (M+1).



A una solución de 3-(4-bromo-fenil)-1-metil-piperazina (1.0 g, 3.92 mmol), pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-acetaldehído (753 mg, 4-70 mmol) y ácido acético (1.2 mg) en tetrahidrofurano (15 mL) fue agregado triacetoxiborohidruro de sodio (1.92 g, 8.62 mmol), y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lacado con una solución de bicarbonato de sodio acuosa, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secado con sulfato de magnesio, filtrada y concentrada *in vacuo*. La purificación a través de una cromatografía de columna de gel de sílice rápida (heptano/acetato de etilo) dio 3-{2-[2-(4-bromo-fenil)-4-metil-piperazin-1-il]-etil}-pirazolo[1,5-a]piridina (786 mg, 50% de rendimiento). LCMS (m/z): 401.00 (M+1).

15

20



122

Una mezcla de 3-{2-[2-(4-bromo-fenil)-4-metil-piperazin-1-il]-etil}-pirazolo[1,5-a]piridina (1.0 g, 2.49 mmol), acrilato de metilo (0.458 mL, 4.98 mmol), N-metildiciclohexilamina (584 mg, 2.99 mmol), tri-(ter-butil)fosfina-tetrafluroborato (28.9 mg, 0.0997 mmol) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (22.8 mg, 0.02 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) fue lavado con nitrógeno, y calentado a 100°C durante 1 hora a 135°C durante 1 hora bajo una irradiación de microondas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada a través de una almohadilla Celite, y concentrada *in vacuo*. La purificación a través de la cromatografía de columna de gel de sílice rápida (heptano/acetato de etilo) dio éster metílico de ácido (E)-3-{4-[4-metil-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-piperazin-2-il]-acrilico (0.978 g, 97% de rendimiento). LCMS (m/z): 405.30 (M+1).

**Ejemplo 101: preparación de éster ter-butílico de ácido 3-[4-((E)-2-hidroxycarbamoil-vinil)-fenil]-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazina-1-carboxílico (87)**

20 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 100, éster ter-butílico de ácido 3-[4-((E)-2-metoxycarbonil-vinil)-fenil]-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazina-1-carboxílico fue preparado. LCMS (m/z): 504: 32 (M+1).

25 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en

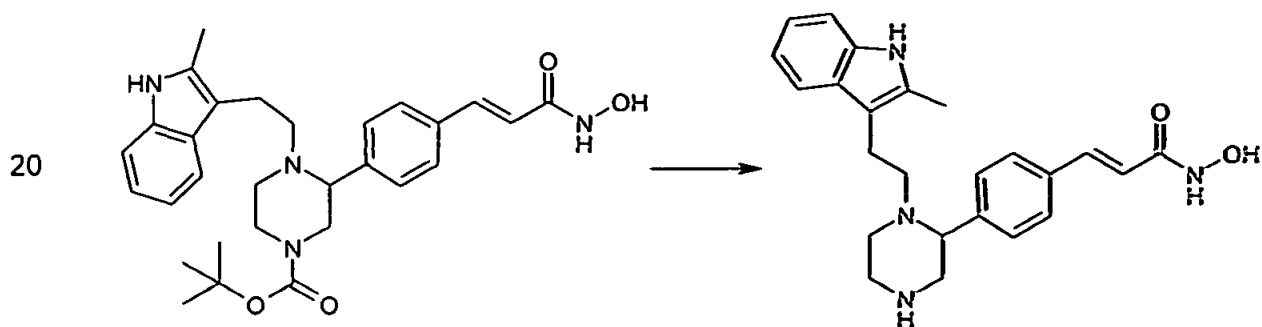


el Ejemplo 2, éster ter-butilico de ácido 3-[4-((E)-2-hidroxicarbamoil-vinil)-fenil]-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazina-1-carboxílico (87, 65 mg, 57%) fue preparado de 3-éster ter-butilico de ácido[4-((E)-2-metoxycarbonil-vinil)-fenil]-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazina-1-carboxílico (113 mg).  
 5 LCMS (m/z): 505.3 (M+1).

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

10 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, (E)-N-hidroxi-3-(4-{4-metil-1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2-il}-fenil)-acrilamida (88, 51 mg, 65%) fue preparado de (E)-3-{4-[4-metil-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-piperazin-2-il]-fenil}-éster de metil de ácido acrílico (78  
 15 mg). LCMS (m/z): 419.3 (M+1).

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



A una solución de éster ter-butilico de ácido 3-[4-((E)-2-hidroxicarbamoil-vinil)-fenil]-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-

123

piperazina-1-carboxílico (55.8 mg, 0.11 mmol) en dioxanos (5 mL) fue tratado con una solución de ácido hidroclicórico en dioxanos (0.03 mL, 4M) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente. Un precipitado café fue recolectado y disuelto en agua. La solución acuosa fue lavada con éter dietilo y concentrado para proporcionar (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazin-2-il}-fenil)-acrilamida (89, 49 mg, 99% de rendimiento). LCMS (m/z): 405.1 (M+1).

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

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

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

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en

el Ejemplo 3, éster metílico de ácido (E)-3-{3-fluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.07 g, 0.178 mmol, 18% de rendimiento) fue preparado de pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-acetaldehído y (E)-3-((S)-3-fluoro-4-piridin-2-il-fenil)-acrílico como un aceite color amarillo.

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

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3, éster metílico de ácido (E)-3-{3-cloro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.045 g, 0.083 mmol) fue preparado de pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-acetaldehído y (E)-3-((S)-3-cloro-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico como un aceite color amarillo en 18% de rendimiento.

Siguiendo los procedimientos análogos descritos en el Ejemplo 2, (E)-3-{3-cloro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida fue preparado (92, 0.033 g, 0.08 mmol, 73% de rendimiento) como un sólido blanco-crema. LCMS (m/z): 411.1 (M+1).

**Ejemplo 107: preparación de (E)-3-{2-fluoro-4-[(S)-1-(2-**



**pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida (93)**

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en  
10 el Ejemplo 2, (E)-3-{2-fluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida fue preparado (93, 0.073 g, 0.198 mmol, 63% de rendimiento) como un sólido color amarillo. LCMS (m/z): 395.9 (M+1).

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

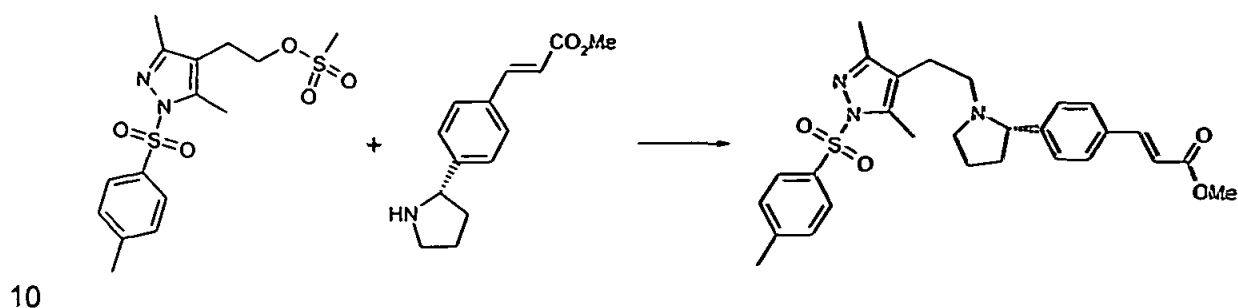
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3, éster metílico de ácido (E)-3-{3,5-difluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico  
20 (0.082 g, 0.199 mmol) fue preparado de pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-acetaldehído y (E)-3-((S)-3,5-difluoro-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico como un sólido sin color en 24% de rendimiento.

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, (E)-3-{3,5-difluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-  
25 a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida fue

preparado (94, 0.055 g, 0.133 mmol, 57% de rendimiento) como un sólido color amarillo. LCMS (m/z): 413.0 (M+1).

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

5 **acrilamida (95)**



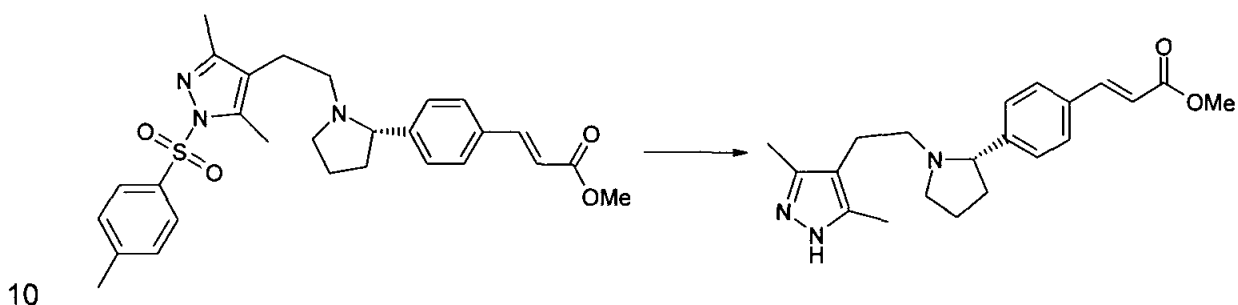
A una mezcla de ácido metansulfónico éster 2-[3,5-dimetil-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirazol-4-il]-etilico (600 mg, 1.61 mmol) y éster de metilo de ácido (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrilico (317 mg, 1.37 mmol) en 10 mL acetonitrilo-N,N-dimetilacetamida (3.1 v/v), fue agregado carbonato de potasio (334 mg, 2.42 mmol). La mezcla fue sometida a una irradiación de microondas durante 15 minutos, y la mezcla cruda fue filtrada a través de un tapón de Celite, la cual fue lavada con diclorometano. Los filtrados combinados fueron parcialmente concentrados y divididos entre acetato de etilo y una solución de cloruro de amonio acuosa. La capa orgánica fue lavada tres veces con la misma solución de sal, la cual fue extraída de vuelta una vez. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio y concentradas *in vacuo* para dar un aceite color amarillo, el cual fue purificado a través de

15

20

25

una cromatografía de columna de gel de sílice (0 a 50% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar éster metílico de ácido ((E)-3-[4-((S)-1-{2-[3,5-dimetil-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-pirazol-4-il]-etil}-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico (423 mg, 0.833 mmol, 52% de rendimiento) como un sólido sin color.



A una solución de éster metílico de ácido éster metílico de ácido ((E)-3-[4-((S)-1-{2-[3,5-dimetil-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-pirazol-4-il]-etil}-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico (200 mg, 0.394 mmol) en metanol (10 mL) fue agregado metóxido de sodio en metanol (25% del peso, 1.0 mL). La mezcla fue sometida a una irradiación de microondas durante 10 minutos, neutralizada con 1 N HCL, y concentrada *in vacuo*. La capa acuosa restante fue extraída con acetato de etilo y diclorometano, y los extractos orgánicos fueron combinados, secados con sulfato de magnesio y concentrados *in vacuo* para proporcionar (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico como un aceite color amarillo crudo (126 mg) que fue utilizado directamente en el siguiente paso.

20

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-

25

etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida fue preparado (95, 26 mg, 0.073 mmol, 30% de rendimiento) como un sólido blanco-crema. LCMS (m/z): 355.3 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.82 (br.s., 1H), 10.73 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.29 (d, J=7.5 Hz, 2H), 6.42 (d, J=16.1 Hz, 1H), 3.36 (m, 4H), 2.41 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.81 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 162.72, 145.58, 138.10, 133.26, 127.49, 127.31, 118.23, 112.32, 68.52, 54.39, 52.87, 34.63, 22.12. HRMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O, [M + 1]<sup>+</sup> 335.2134, encontró 355.2128

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, éster metílico de ácido (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrílico (37 mg, 0.102 mmol, 61% de rendimiento) fue preparado de ácido metansulfónico éster-2-(1-etilo-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etilico (53 mg, 0.194 mmol, 90% puro) como un aceite color amarillo.

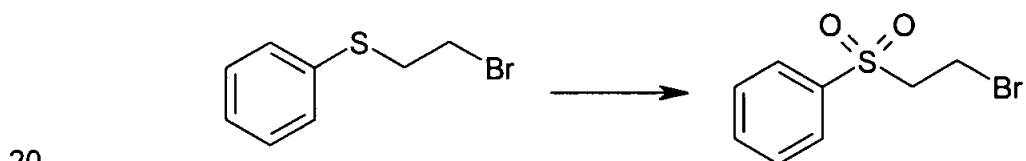
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida fue preparado (96, 42 mg, 0.110 mmol, 65% de rendimiento) como un sólido de amarillo claro. LCMS (m/z): 383.3 (M+1).

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

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

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

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



Una mezcla de (2-bromo-etilsulfanil)-benceno (273 mg, 1.26 mmol) y ácido 3-clorobencencarboperoxíco (650 mg, 3.77 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) fueron agitados a temperatura ambiente por 16 horas. Una solución de sulfito de sodio saturada fue agregada y la mezcla fue extraída con

25

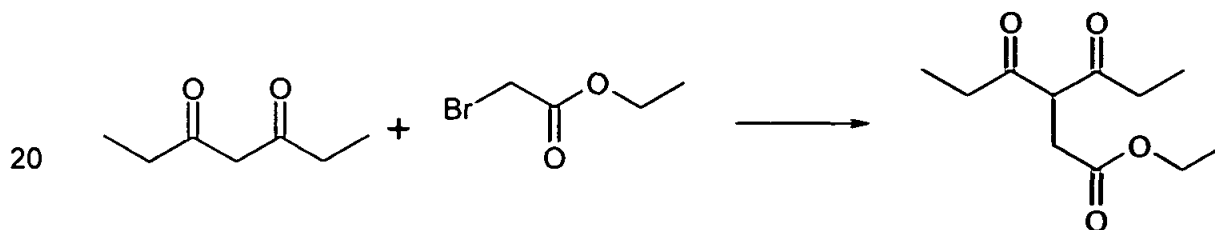


cloruro de metileno. Las capas orgánicas fueron lavadas por una solución de bicarbonato de sodio saturada, secada con sulfato de sodio y concentrada *in vacuo* para proporcionar (2-bromo-etansulfonil)-benceno (0.24 g, 76%).

5 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-bencensulfonil-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrílico (0.31 g, 0.78 mmol, 90% de rendimiento) fue preparado de (2-bromo-etansulfonil)-benceno (0.20 g, 0.87 mmol).

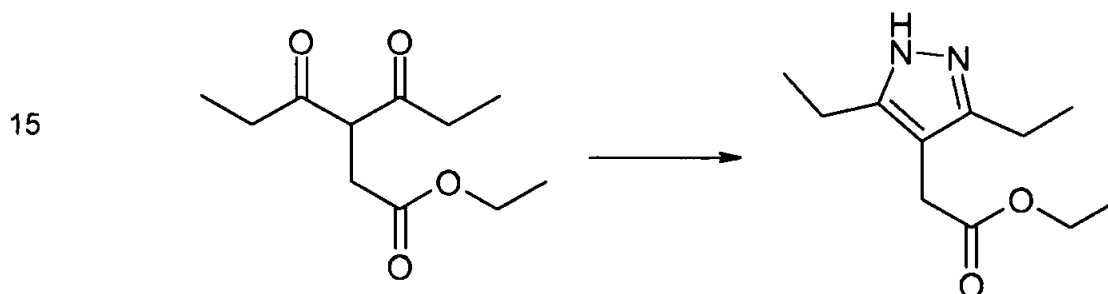
10 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, (E)-3-{4-[(S)-1-(2-bencensulfonil-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida fue preparado (98, 0.17 g, 0.42 mmol, 56% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (m/z): 401.1530 (M+1).

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



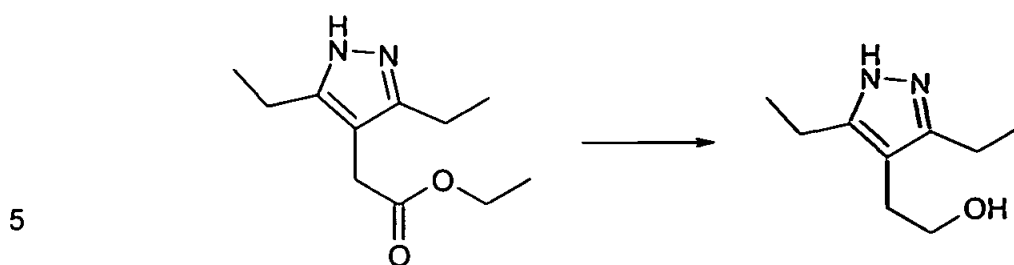
A una suspensión de hidruro de sodio (5.2 g, 130 mmol, 60% en aceite mineral) en tetrahidrofurano (100 mL) a 0 °C fue agregada a una solución de heptano-3,5-diona (16.6 g, 130 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL). Después de que 15 minutos,

éster etílico de ácido bromo-acético (14.4 mL, 130 mmol) fue  
agregado y la mezcla de reacción fue agitada durante 16 horas  
a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue vertida  
dentro de una solución de cloruro de amonio acuosa y fue  
5 extraída varias veces con acetato de etilo. Las capas de acetato  
de etilo combinadas fueron lavadas con agua y una solución de  
cloruro de sodio acuosa, secadas con sulfato de sodio y  
concentradas bajo una presión reducida. El producto crudo fue  
purificado por cromatografía de columna de gel de sílice (0 a  
10 30% de acetato de etilo en heptano) para obtener éster etílico  
de ácido 4-oxo-3-propionil-hexanoico (19 g, 68%) como un  
aceite color amarillo.



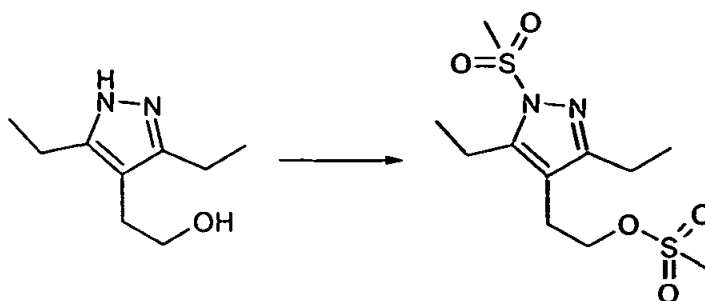
Una mezcla de éster etílico de ácido 4-oxo-3-propionil-  
20 hexanoico (15 g, 70 mmol) e hidrato de hidrazina (3.5 mL, 71  
mmol) en etanol absoluto (150 mL) fue reflujaado durante 16  
horas. El solvente fue removido bajo una presión reducida, y el  
residuo fue purificado por una cromatografía de columna de gel  
de sílice (metanol y cloruro de metileno) para proporcionar  
25 éster etílico de ácido (3,5-diethyl-1H-pirazol-4-il)-acético como un

aceite color amarillo (11 g, 51 mmol).



Hidruro de aluminio de litio (190 mg, 4.8 mmol) fue agregado lentamente a tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C. éster etílico de ácido (3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)-acético (1.0 g, 4.8 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) fue agregado lentamente bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar levemente a temperatura ambiente y agitada durante 16 horas. Después la reacción fue enfriada a 0°C, fue agregada agua (0.3 mL) lentamente, y la reacción fue agitada durante 30 minutos, filtrada a través de un columna de gel de sílice corta, la cual fue enjuagada con acetato de etilo seguido por 20% de metanol/cloruro de metileno. La solución fue concentrada *in vacuo* para proporcionar 2-(3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-etanol (0.8 g, 100% de rendimiento).

20



25

A una solución de 2-(3,5-dietilo-1H-pirazol-4-il)-etanol (0.8

128

g, 4.8 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) fue agregado cloruro de metansulfonilo (0.92 mL, 12 mmol) y trietilamina (2.0 mL, 14 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas, y fue cargada directamente en una columna de gel de sílice y eluida (cloruro de metileno/heptano seguido por acetato de etilo/cloruro de metileno) para proporcionar ácido metansulfónico éster-2-(3,5-dietil-1-metansulfonilo-1H-pirazol-4-il)-etílico (940 mg, 41% de rendimiento).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, ((E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dietil-1-metansulfonil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (0.18 g, 0.31 mmol) fue preparado de ácido metansulfónico éster-2-(3,5-dietil-1-metansulfonil-1H-pirazol-4-il)-etílico (940 mg, 1.94 mmol) en 16% de rendimiento.

Siguiendo los procedimientos a los descritos en el Ejemplo 2, (E)-3-(4-((s)-1-[2-(3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidona-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida fue obtenido (99, 55 mg, 0.14 mmol, 46% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (m/z): 382.2 (M+1).

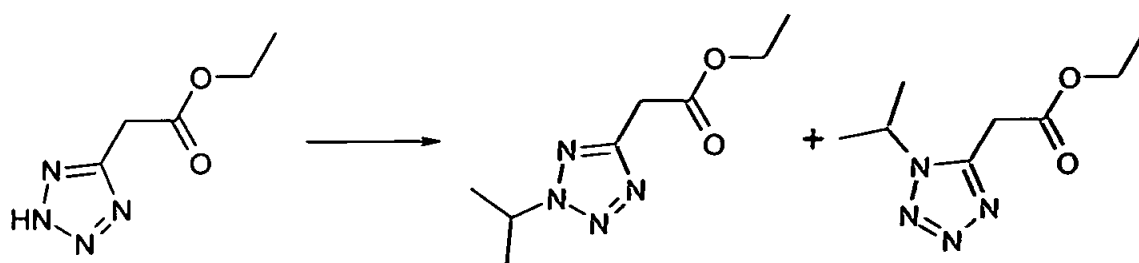
**Ejemplo 114: preparación de (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-ter-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (100)**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 113 y 3, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3-ter-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (100)

fue preparado. LCMS (m/z): 397.3 (M+1).

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

5

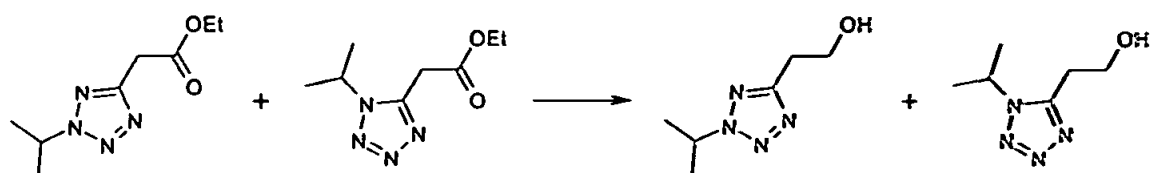


10 A una solución de éster etílico de ácido (2H-tetrazol-5-il)-acético (2.0 g, 13 mmol) en dimetilformamida (5 mL), fue agregado 2-yodo-propano (11 g, 64 mmol) e hidróxido de sodio (2.6 g, 64 mmol) y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Fue agregada agua helada, y la

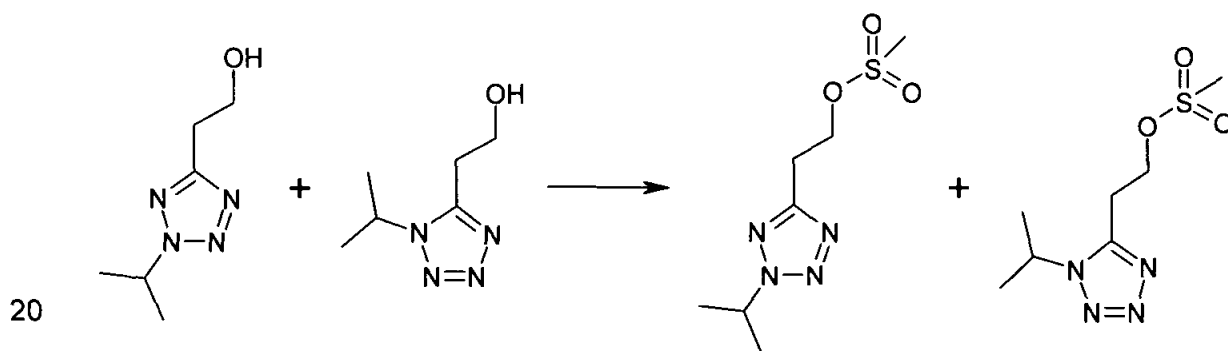
15 solución fue extraída varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución de cloruro de sodio acuosa, secada con sulfato de sodio, filtrada y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado a través de una cromatografía de columna de gel de sílice para

20 proporcionar una mezcla de éster etílico de ácido (2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-acético y éster etílico de ácido (1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-acético (2 g, 79% de rendimiento).

25



Hidruro de aluminio de litio (2.1 g, 10 mmol) fue agregado lentamente a tetrahidrofurano (30 mL) a 0°C, y una mezcla de éster etílico de ácido (2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-acético éster etílico de ácido (1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-acético (2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) fue agregado en una atmósfera a de nitrógeno. La reacción fue permitida para calentarse a temperatura ambiente y ser agitada durante 16 horas. Después de que la mezcla resultante fue enfriada a 0°C, fue agregada agua (0.3 mL) lentamente, y la reacción fue agitada por 30 minutos y filtrada a través de una columna de gel de sílice corta, la cual fue enjuagada con acetato de etilo formado por 20% de metanol/cloruro de metileno. La solución fue concentrada *in vacuo* para proporcionar 2-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-etanol y 2-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-etanol (1.5 g, 95% de rendimiento).



A una mezcla de 2-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-etanol y 2-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-etanol (1.5 g, 9.6 mmol) en cloruro de metileno (40 mL) fue agregado cloruro de metansulfonilo (0.82 mL, 11 mmol) y trietilamina (2.67 mL, 19.2 mmol). La

solución fue agitada a temperatura ambiente durante 6 horas, cargada en una columna de gel de sílice y eluida utilizando cloruro de metileno/heptano seguido de acetato de etilo/cloruro de metileno para proporcionar éster etílico de ácido 2-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-metansulfónico (370 mg, 17% de rendimiento) y éster etílico de ácido 2-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-metansulfónico (80 mg, 4% de rendimiento).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico (0.20 g, 0.85 mmol, 88% de rendimiento) fue preparado de éster 2-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-etilico de ácido metansulfónico (0.36 g, 0.75 mmol).

Siguiendo los procesos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-2-[2-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-arilamida fue preparado (101, 0.19 g, 0.38 mmol, 54% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (m/z): 371. 21890 (M+1).

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 115, y 2, (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(isopropilo-1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (102) fue preparado de (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico y éster 2-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-etilico. LCMS (m/z): 371.2183

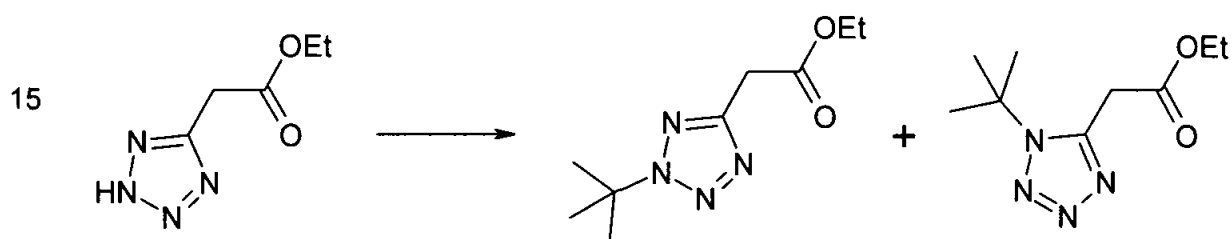
180

(M+1).

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

5 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 115, 4 y 2, (E)-N-hidroxi-3-[4-(1-{2-[2-(3,3,3-trifluoro-propil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (103) fue preparado de (E)-3-((S)-4-pirrolidin-il-fenil)-acrílico y 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propano. LCMS (m/z):  
10 425.1912 (M+1).

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



A una solución de (2H-tetrazol-5-il)-éster etílico de ácido acético (2.0 g, 13 mmol) en 2-metil-propan-2-ol (2.6 mL) y ácido trifluoroacético (6 mL) fue agregado ácido sulfúrico concentrado (0.35 mL, 6.4 mmol), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. Fue agregado acetato de etilo, y la solución fue neutralizada por la adición de una solución de hidróxido de sodio acuosa (2N). La solución fue extraída varias  
20 veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas fueron  
25



combinadas, secadas con sulfato de sodio, filtradas y concentradas *in vacuo*. El residuo fue purificado a través de una cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar éster etílico de ácido (2-ter-butil-2H-tetrazol-5-il)-acético (2.0 g, 52% de rendimiento).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 3 y 2, Ejemplo 118: preparación de (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-ter-butil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (104) fue preparado de (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico y éster etílico de ácido (2-ter-butil-2H-tetrazol-5-il)-acético. LCMS (m/z): 385.2334 (M+1).

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 115, 4 y 2, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-ciclobutil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (105) fue preparado de (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico y bromo-ciclobutano- LCMS (m/z): 383.2200 (M+1).

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

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 115, 4 y 2, (E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-{2-[2-(4-nitro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (106)

181

fue preparado de (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico y 1-fluoro-4-nitro-benceno. LCMS (m/z): 450.1881 (M+1).

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

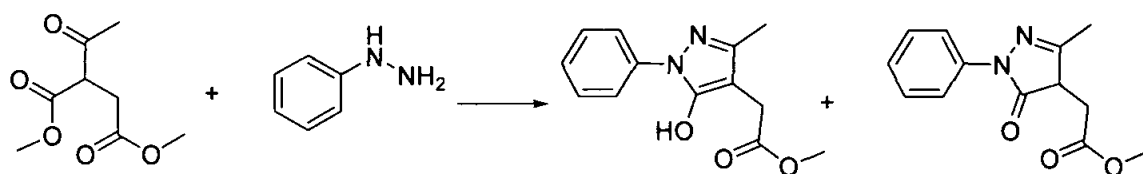
5 **acrilamida (107)**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplo 115, 4 y 2, (E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-[2-[1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il]-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida (107) fue preparado de (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico y 1-  
10 fluoro-4-nitro-benceno. LCMS (m/z): 450.1891 (M+1).

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

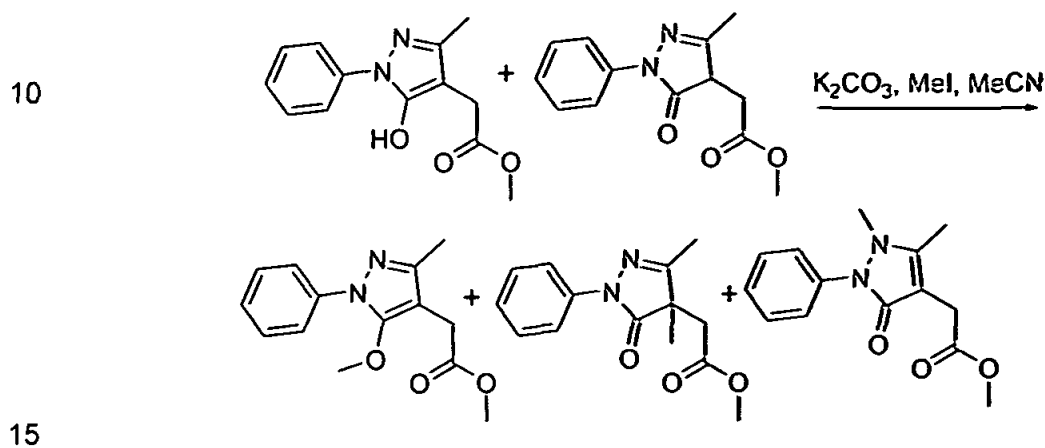
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 4 y 2, (E)-3-(4-((S)-1-[2-(5-ter-butil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida (108) fue preparado de (E)-3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-acrílico.

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



Fenilhidrazina (5.2 mL, 50 mmol) fue agregada a una  
25 solución de acetilsuccinato de dimetilo (8.1 mL, 50 mmol) en

tolueno (80 mL) y la mezcla fue calentada a reflujo utilizando un aparato de separación de agua Dean-Stark durante 8 horas. El sólido formado en el calentamiento fue recolectado y enjuagado con hexano para proporcionar una mezcla de isómeros (5-hidroxi-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-acético y éster metílico de ácido éster metílico de ácido (3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)-acético en 91% de rendimiento (11.7 g). LCMS 247.2 (M+1).

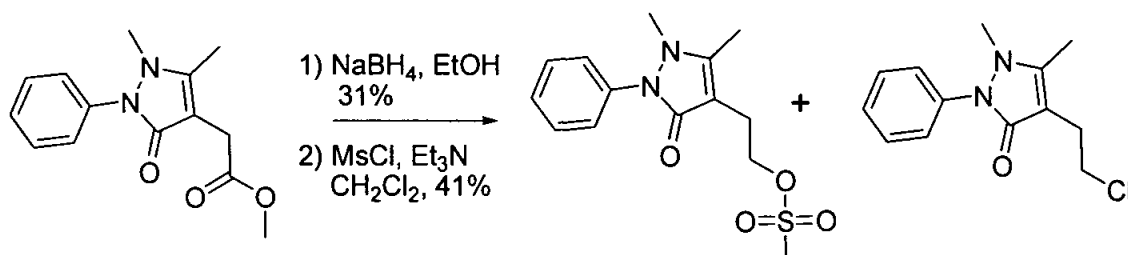


Una mezcla de éster metílico de ácido (5-hidroxi-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-acético y éster metílico de ácido (3-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)-acético (678 mg, 2.75 mmol),  $K_2CO_3$  (pulverizado, 1.45 g, 10.5 mmol), y yoduro de metilo (0.7 mL, 11 mmol) en acetonitrilo 10 mL) fue refluja-  
do por 1 hora y enfriada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua (40 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados con  $MgSO_4$ , filtrados y concentrados *in vacuo*. El residuo fue purificado a través de una cromatografía

20

25

de columna de gel de sílice para proporcionar éster metílico de ácido (5-metoxi-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-acético (161 mg, 22%) y éster metílico de ácido (1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-acético (417 mg, 58%). LCMS 261.2 (M+1).



10

A una solución enfriada (0°C) de éster metílico de ácido (1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-acético (122 mg, 0.479 mmol) en etanol (5 mL), fueron agregados CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (68.9 mg, 0.469 mmol) y borohidruro de sodio (37.4 mg, 0.037 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con agua y salmuera, secada con MgSO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por una cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar 4-(2-hidroxi-etil)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-uno (33.7 mg, 31% de rendimiento). LCMS 233.3 (M+1).

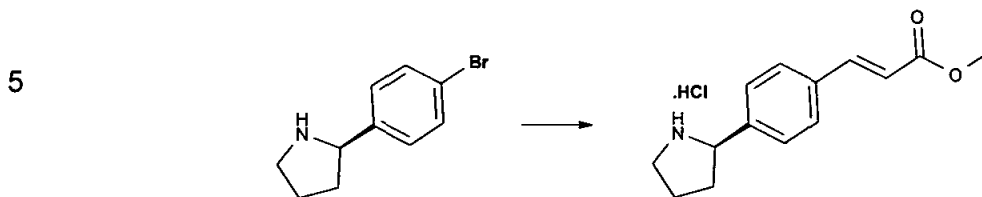
Una mezcla de 4-(2-hidroxi-etil)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-uno (700 mg, 3.01 mmol), trietil amina (0.84 mL, 6.0 mmol) y cloruro de sulfonilo e metilo (0.28 mL, 3.6

mmol) en diclorometano (5.0 mL) fue agitado a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue tratada con cloruro de amonio saturado y extraída con acetato de etilo. Los orgánicos combinados fueron secados con NaSO<sub>4</sub>, filtrados y concentrados *in vacuo*. La purificación a través de una cromatografía de columna de gel de sílice proporcionó ácido metansulfónico éster 2-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-etilico (384 mg) y 4-(2-cloro-etil)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-uno (310 mg) en 41 % de rendimiento combinado. LCMS 311.3 (M+1) y LCMS 251.3 (M+1), respectivamente.

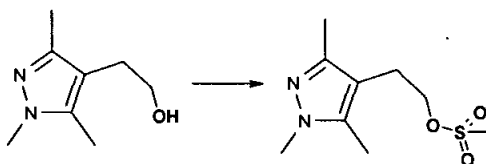
Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, éster de ácido 2-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-metansulfónico (384 mg) y 4-(2-cloro-2-etil)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-uno (310 mg) fue convertido a (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-ácido acrílico (86 mg, 31%).

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

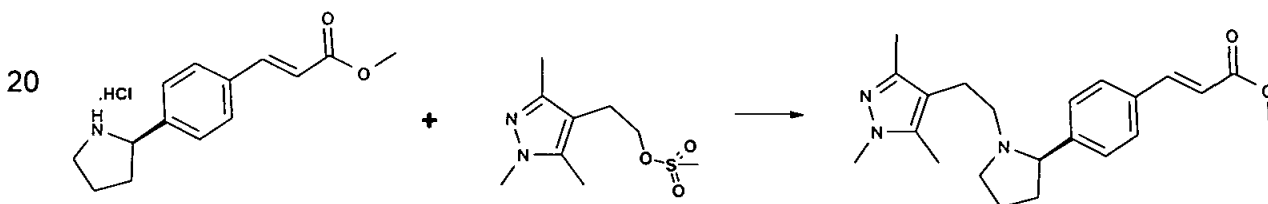
**Ejemplo 124: preparación de (E)-N-hidroxi-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (110)**



Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1, éster metílico de ácido (E)-3-((R)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-hidrocloruro-acrílico fue preparado de (R)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidina



15 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 113, éster etílico de ácido 2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-metansulfónico fue preparado de 2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etanol.

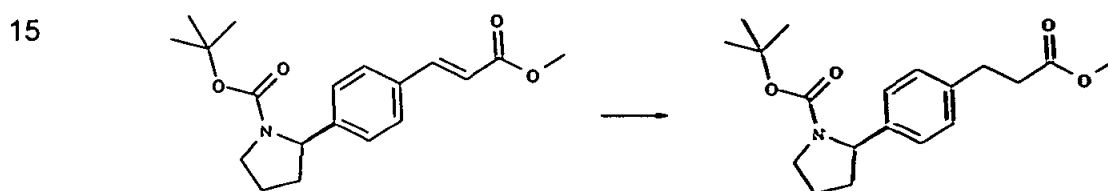


Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, (E)-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida (110) fue preparado de éster etílico

de ácido 2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-metansulfónico y éster metílico de ácido (E)-3-((R)-4-pirrolidona-2-il-fenil)-hidrocloruro acrílico.

5 Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, (E)-N-hidroxi-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida fue preparada (110, 0.034 g, 0.09 mmol, 10% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (m/z): 369.3 (M+1). <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.90 (br s, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.34 (d, 2H); 6.31 (m, 1H); 3.56 (s, 3H),  
10 3.49 (t, 1H); 3.22 (t, 1H); 2.50 a 2.20 (m, 4H); 2.09 (m, 2H); 1.94 (d, 6H); 1.90 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.60 (m, 1H)

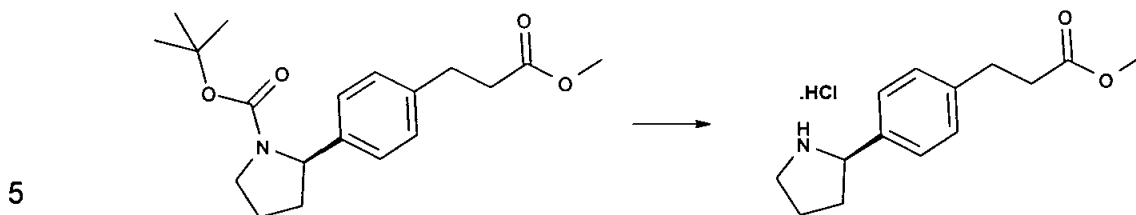
**Ejemplo 125: preparación de N-hidroxi-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etilo]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propionamida (111).**



Éster ter-butílico de ácido (R)-2-[4-((E)-2-Metoxycarbonilvinil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxílico (2.4 g, 7.242 mmol) fue  
20 disuelto en etanol (100 mL), y húmedo 10% Pd/C adherido. La mezcla de reacción fue colocada bajo una atmósfera de hidrógeno por 4 horas (aparato Parr, 25psi) posteriormente fue filtrada a través de un tapón de Celite, y concentrada hasta secarse, para proporcionar éster ter-butílico de ácido (R)-2-[4-  
25 (2-metoxycarbonil-etil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxílico como un

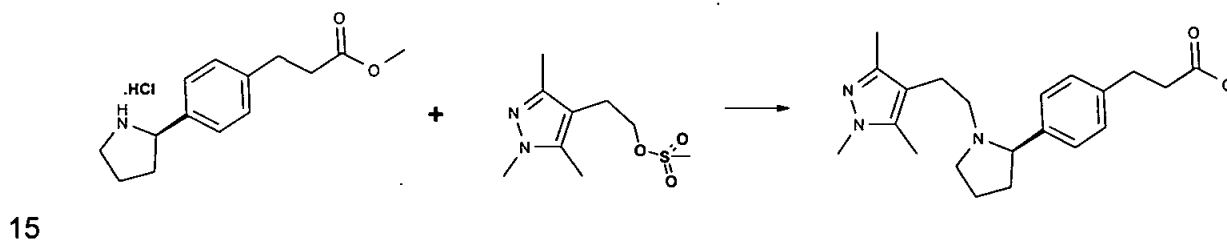
18X

aceite incoloro (2.4 g, 7.2 mmol, >99% de rendimiento).



Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1c, éster metílico de ácido 3-((R)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-hidrocloruro propiónico fue preparado de éster ter-butílico de ácido (R)-2-[4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxílico.

10



Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, éster metílico de ácido 3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-propiónico fue preparado de éster etílico de ácido 2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-metansulfónico y éster metílico de ácido 3-((R)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-hidrocloruro de propiónico.

20

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, N-hidroxi-3-(4-((R)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propionamida fue preparado (111, 0.07 g, 0.19 mmol, 19% de rendimiento) como un sólido blanco.

25



LC/MS (m/z): 371.2 (M+1). <sup>1</sup>H-NMR (MeOD) δ 7.17 (d, 2H), 7.12 (d, 2h), 3.73 (s, 3H), 3.47 a 3.4 (m, 1H), 3.28 a 3.21 (m, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.52 a 2.4 (m, 2H), 2.4 a 2.3 (m, 4h), 2.18 a 2.07 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.95 a 1.82 (m, 2H), 1.75 a 1.6 (m, 1H).

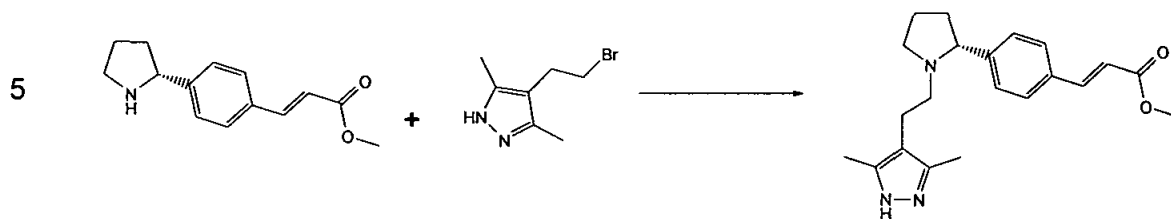
**Ejemplo 126: preparación de N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propionamida (112).**

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 125, éster ter-butilico de ácido (S)-2-[4-(2-metoxycarbonil-etil)-fenil]-pirrolidina-1-carboxílico, éster metilico de ácido 3-((S)-4-pirrolidin-2-il-fenil)-hidrocloruro-propiónico, y éster metilico de ácido 3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-propiónico fue preparado.

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

180

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



(E)-3-((R)-4-Pirrolidina-2-il-fenil)-acrílico (697 mg, 3 mmol) y 4-(2-bromo-etil)-3,5-dimetil-1H-pirazol (734 mg, 3.62 mmol) fueron disueltos en acetonitrilo, carbonato de potasio (833 mg, 6 mmol) fue agregado, y al mezcla de reacción calentada por nitrógeno a 85°C durante 14 horas. Enfriada a temperatura ambiente, diluida con DCM (20 mL) y filtrada a través de un tapón de Celite. Lavar el tapón con DCM (30 mL).

15 El filtrado fue concentrado a ~10 mL y puesto en columna en sílice con EtOAc/hexano. El producto se eluye con EtOAc limpio, y después de que el concentrado dio (E)-3-(4-((R)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrílico como un sólido color amarillo pálido pegajoso (804 mg, 2.275 mmol, 75%).

20

Siguiendo los procedimientos a los descritos en el Ejemplo 2, (E)-3-(4-((R)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida fue preparado (117, 0.095 g, 0.27 mmol, 24%) como un sólido blanco. LC/MS (m/z): 355.0 (M+1). <sup>1</sup>H-NMR (MeOD) δ 7.60 (d, 2H); 7.53 (d, 1H), 7.47 (d,

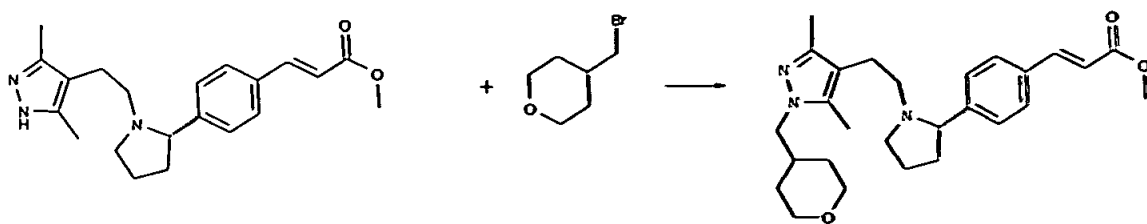
25

2H), 6.52 (d, 1H), 4.0 (br s, 1H), 3.73 (br s, 1H), 3.1 a 2.9 (br m, 1h), 2.9 a 2.75 (br m, 1H), 2.75 a 2.6 (br m, 2H), 2.6 a 2.5 (br m, 1H), 2.5 a 2.33 (br m, 1H), 2.25 a 2.1 (br m, 3h), 2.04 (s, 6H).

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

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

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



A una mezcla helada de (E)-3-[4-((S)-1-{2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil}-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilico (0.85 g, 2.4 mmol) e hidruro de potasio (115 mg, 2.88 mmol) en 4.0 mL tetrahidrofurano: sulfóxido de metilo (9:1 v/v) fue agregado 4-bromometiltetrahidropirano (945 mg, 5.28 mmol). La mezcla fue

25

lentamente calentada a temperatura ambiente, y agitada con acetato de etilo. Las capas fueron separadas, y la capa orgánica fue lavada con más cloruro de amonio acuoso. Las capas acuosas fueron entonces lavadas con más acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados fueron secados con sulfato de magnesio y concentrado con un aceite color amarillo. El aceite fue entonces purificado a través de una cromatografía de columna de gel de sílice (100:0 a 0:100 heptano: acetato de etilo) para proporcionar (E)-3-[4-((S)-1-{2-[3,5-dimetil-1-tetrahidropiran-4-ilmetil]-1H-pirazol-4-il]-etil}-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrílico (120 mg, 0.35 mmol, 14% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (m/z): 452.5 (M+1).

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, (E)-3-[4-((S)-1-{2-[1-(2-Etil-4-hidroxi-butil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]-etil}-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida fue preparado (109, 34 mg, 0.075 mmol, 28% de rendimiento) como un sólido blanco-crema. LC/MS (m/z): 453.4 (M+1).

## 20 Ejemplo 130: Ensayo de inhibición HDAC

El vector del donante de baculovirus pFB-GSTX3 fue utilizado para generar un baculovirus recombinante que puede expresar el polipéptido HDAC. Los vectores de transferencia que contienen la región de codificación HDAC fueron transferidos dentro de la línea de célula DH10Bac (GIBCO) y

revestidos en placas de agar selectivas. Las colonias sin inserción de la secuencia de fusión dentro del genoma viral (llevados por la bacteria) fueron azules. Las colonias blancas, simples fueron recolectadas, y los ADNs virales (bácmido) fueron aislados de la bacteria mediante procedimientos de purificación de plásmido estándar. Las células Sf9 o las células sf21 (Recolección de Cultivo Tipo Americano) fueron trasferidas en frascos de 25 cm<sup>3</sup> con el ADN viral, utilizando el reactivo Cellfectin.

10

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

Le medio que contiene el virus fue recolectado del cultivo de célula transfectada, y utilizada para infección para aumentar su reacción. El medio que contiene el virus obtenido después de dos rondas de infección, fue utilizado para una expresión de proteína de escala grande. Para expresión de proteína de escala granda, placas de cultivo de tejido redondas de 100 cm<sup>2</sup> fueron sembradas con placas/células de  $5 \times 10^7$ , e infectadas con 1 mL del medio que contiene el virus (en aproximadamente MOI de 5). Después de 3 días, las células fueron retiradas de la palca, y centrifugadas a 500 rpm durante 5 minutos. Los gránulos de célula de 10 a 20, placas de 100 cm<sup>2</sup>, fueron suspendidos en 50 mL de amortiguador de lisis helado (25 mM tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1% NP-40, 1mM DTT, 1mM P

MSF). Las células fueron agitadas en hielo durante 15 minutos, y entonces fueron centrifugadas a 5,000 rpm durante 20 minutos.

#### 5 Purificación de proteínas etiquetadas-GST

El lisato de célula centrifugada fue cargado en 2mL de una columna de sefarosa-glutaciona (Farmacia) y fue lavado tres veces con 10 mL de 25 mM tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1mM DTT, 200 mM NaCl. Las proteínas etiquetas-GST fueron entonces eluidas por 10 aplicaciones (1 mL cada una) de 25 mM tris-HCl, pH 7.5, 10 mM glutaciona-reducida, 100 mM NaCl, 1mM DTT, 10% de glicerol almacenado a -70°C.

#### Medición de actividad de enzima

15 Los ensayos HDAC con una proteína GST.HDAC purificada fueron llevados a cabo en un volumen final de 30 µL que contiene 15 ng de proteína GST.HDAC, 20 mM tris-HCl, pH 7.5, 1 mM MnCl<sub>2</sub>, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 3 µg/mL poli(Glu, Tir) 4:1, 1% DMSO, 2.0 µM ATP (λ-[<sup>33</sup>P]-ATP 0.1 µCi). La actividad  
20 fue ensayada en la presencia o ausencia de inhibidores. El ensayo fue llevado a cabo en 96 placas de depósito a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo las condiciones que serán descritas a continuación, y finalizadas por la adición de 20 µL de 125 mM EDTA. De forma subsecuente, 40 µL de la  
25 mezcla de reacción fueron transferidos sobre una membrana

EMMOBILON-PVDF (Millipore) previamente remojada durante 5 minutos con metanol, enjuagada durante agua, después remojada durante 5 minutos con 0.5% de  $H_3PO_4$  y montada en un vacío múltiple con una fuente de vacío desconectada.

5 Después de localizar todas las muestras, fue conectado un vacío y cada uno fue bien enjuagada con 200  $\mu L$  0.5% de  $H_3PO_4$ . Las membranas fueron removidas y lavadas cuatros veces en un agitados 1.0%  $H_3PO_4$ , una vez con etanol. Las membranas fueron contadas después de ser secadas a

10 temperatura ambiente, montadas en un depósito de marco-96 Packard TopCount, y la adición de 10  $\mu L$ /depósito de MICROSCINT (Packard). Los valores  $IC_{50}$  fueron calculados por un análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto en un duplicado, en 4 concentraciones

15 (normalmente 0.01, 0.1, 1 y 10  $\mu M$ ).

#### Cálculos $IC_{50}$

|                                 |                                                                     |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Inicio:                         | 3 x 4 $\mu L$ pasaron la prueba en la membrana IMMOBILON, no lavada |
| 20                              |                                                                     |
| Antecedentes (3 depósitos):     | prueba con $H_2O$ en lugar de con enzima                            |
| Control positivo (4 depósitos): | 3% de DMSO en lugar del compuesto                                   |
| 25                              |                                                                     |
| Control de baño (1 depósito):   | sin mezcla de reacción                                              |

Los valores IC50 fueron calculados por un análisis de regresión logarítmica del porcentaje de inhibición de cada compuesto en 4 concentraciones (normalmente series de dilución de 3 a 10 veces comenzando 10  $\mu$ M). En cada experimento, la inhibición actual por el compuesto de referencia fue utilizada por la normalización de los valores IC50 a la base con un valor de promedio del inhibidor de referencia:

$$\text{IC50 Normalizado} = \frac{\text{referencia IC50 promedio IC50 medido}}{\text{referencia IC50 medida}}$$

Ejemplo: Inhibidor de referencia en experimento 0.4  $\mu$ M, promedio 0.3  $\mu$ M,

Compuesto de Prueba en experimento 1.0  $\mu$ M, normalización:  $0.3/0.4 = 0.75 \mu\text{M}$

Por ejemplo, los inhibidores HDAC conocidos o un derivado sintético del mismo pueden ser utilizados como un compuesto de referencia.

Utilizando este protocolo, los compuestos de las presente enseñanzas resultaron mostrar valores IC50 para una inhibición HDAC en el rango de aproximadamente 0.0003  $\mu$ M a aproximadamente 100  $\mu$ M, o aproximadamente 0.0003  $\mu$ M a aproximadamente 50  $\mu$ M, incluyendo, por ejemplo, el rango de aproximadamente 0.0003  $\mu$ M a aproximadamente 2  $\mu$ M o menos.

La Tabla 2 proporciona los resultados de la prueba de los compuestos ejemplificados.



Tabla 2

5

10

15

20

25

| Compuesto<br>No. | HDAC-1<br>IC <sub>50</sub> (nM) | HCT116<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1                | 3                               | 1                               |
| 2                | 10                              | 50                              |
| 3                | 1                               | 1.2                             |
| 4                | 10                              | 10                              |
| 5                | 6                               | 10                              |
| 6                | 2                               | 1.2                             |
| 7                | 12                              | 3                               |
| 8                | 5                               | 0.9                             |
| 9                | 7                               | 0.5                             |
| 10               | 3                               | 2                               |
| 12               | 4                               | 96                              |
| 19               | 3                               | 7                               |
| 20               | 3                               | 11                              |
| 21               | 8                               | 21                              |
| 22               | 7                               | 13                              |
| 23               | 19                              | 97                              |
| 24               | 8                               | 43                              |
| 25               | 5                               | 7                               |
| 26               | 7                               | 29                              |
| 27               | 6                               | 11                              |
| 28               | 25                              | 85                              |
| 29               | 8                               | 40                              |
| 30               | 14                              | 46                              |
| 31               | 5                               | 67                              |
| 33               | 5                               | 39                              |
| 34               | 21                              | 77                              |
| 35               | 5                               | 9                               |
| 36               | 10                              | 40                              |
| 40               | 9                               | 42                              |
| 41               | 7                               | 48                              |
| 42               | 32                              | 53                              |
| 43               | 1                               | 1.1                             |
| 44               | 0.6                             | 0.38                            |
| 45               | 2.4                             | 8                               |
| 46               | 3                               | 0.6                             |
| 47               | 1                               | 0.35                            |
| 48               | 2                               | 3                               |
| 49               | 3                               | 3                               |
| 50               | 1                               | 0.4                             |
| 51               | 1.2                             | 4                               |
| 52               | 2.7                             | 4.3                             |

| Compuesto<br>No. | HDAC-1<br>IC <sub>50</sub> (nM) | HCT116<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 53               | 0.9                             | 1                               |
| 54               | 3                               | 4                               |
| 55               | 2                               | 1.1                             |
| 56               | 1.7                             | 5                               |
| 57               | 1.4                             | 1                               |
| 58               | 7                               | 36                              |
| 59               | 8                               | 35                              |
| 60               | 1.8                             | 4                               |
| 61               | 7                               | 8                               |
| 62               | 2                               | 2                               |
| 63               | 42                              | 180                             |
| 64               | 62                              | 190                             |
| 65               | 35                              | 180                             |
| 66               | 28                              | 61                              |
| 67               | 17                              | 39                              |
| 68               | 40                              | 160                             |
| 69               | 25                              | 170                             |
| 70               | 30                              | 96                              |
| 71               | 55                              | 110                             |
| 72               | 19                              | 31                              |
| 73               | 71                              | 230                             |
| 76               | 31                              | 210                             |
| 77               | 25                              | 110                             |
| 78               | 22                              | 120                             |
| 79               | 6                               | 43                              |
| 81               | 67                              | 230                             |
| 85               | 4                               | 9                               |
| 86               | 10                              | 42                              |
| 87               | 35                              | 58                              |
| 88               | 9                               | 24                              |
| 89               | 7                               | 200                             |
| 90               | 8                               | 34                              |
| 91               | 4                               | 2                               |
| 92               | 4                               | 3                               |
| 93               | 1.4                             | 1.1                             |
| 94               | 1.4                             | 5                               |
| 95               | 1.6                             | 3                               |
| 96               | 1.7                             | 2                               |
| 97               | 1.7                             | 1.7                             |
| 98               | 36                              | 50                              |
| 99               | 0.8                             | 1.4                             |

189

5

| Compuesto<br>No. | HDAC-1<br>IC <sub>50</sub> (nM) | HCT116                |
|------------------|---------------------------------|-----------------------|
|                  |                                 | IC <sub>50</sub> (nM) |
| 100              | 1                               | 0.5                   |
| 101              | 58                              | 160                   |
| 102              | 25                              | 32                    |
| 104              | 42                              | 360                   |
| 105              | 120                             | 160                   |
| 106              | 67                              | 180                   |
| 107              | 170                             | 540                   |
| 108              | 7                               | 10                    |
| 109              | 3.2                             |                       |
| 110              | 100                             | 180                   |

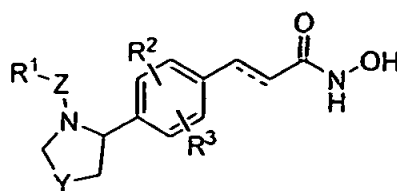
| Compuesto<br>No. | HDAC-1<br>IC <sub>50</sub> (nM) | HCT116                |
|------------------|---------------------------------|-----------------------|
|                  |                                 | IC <sub>50</sub> (nM) |
| 112              | 10                              | 30                    |
| 113              | 75                              |                       |
| 115              | 25                              | 32                    |
| 116              | 20                              | 49                    |
| 117              | 12                              |                       |
| 119              | 155                             |                       |
| 120              | 75                              | 510                   |
| 121              | 31                              | 180                   |

Aquellos expertos en la técnica podrán apreciar que  
10 numerosos cambios y modificaciones pueden ser hechos a las  
modalidades descritas anteriormente de las presentes  
enseñanzas, sin salirse del espíritu y alcance de las presente  
enseñanzas. Es pretendido que todas las variaciones caigan  
dentro del alcance de las presentes enseñanzas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:

5



I

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato éster del mismo,

10 donde:

$\equiv$ , es a) un enlace simple ó b) un enlace doble;

Y y Z son independientemente a) -L-, b) -L-O-L-, c) -L-S(O)<sub>m</sub>-L-, o d) -L-NR<sup>4</sup>-L:

L, en cada surgimiento, es a) un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo  
15 divalente, b) un grupo C<sub>1-10</sub> alquenilo divalente, c) un grupo C<sub>2-10</sub> alquinilo divalente, o d) un enlace covalente, en donde cada uno de a)-c) es opcionalmente sustituido con 1 a 4-L'-R<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> es a) H, b) un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo, c) un grupo C<sub>2-10</sub> alquinilo, e) un grupo C<sub>3-14</sub> cicloalquilo, f) un grupo C<sub>6-14</sub> arilo,  
20 g) un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, o h) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada uno de b) a h) es sustituido opcionalmente con 1 a 4 grupos -L'-R<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente a) H, b) halógeno, c) -NO<sub>2</sub>, d) -CN, e) un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo, f) un grupo C<sub>2-10</sub> alquenilo, g) un grupo C<sub>2-10</sub> alquinilo, h) un grupo C<sub>3-14</sub>  
25

cicloalquilo, i) un grupo  $C_{6-14}$  arilo, j) un grupo  
 cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, k) un grupo heteroarilo  
 de 5 a 14 miembros, l) un grupo  $C_{1-10}$  alcoxi, m) un grupo  $-NC_{1-10}$   
 5 alquilo, n)  $C(O)C_{1-10}$  alquilo, y o)  $C(O)OC_{1-10}$  alquilo, en  
 donde cada uno de e) a o) es sustituido opcionalmente con 1 a  
 4 grupos  $-L'-R^7$ ;

$R^4$  es a) H, b)  $-C(O)OR^6$ , o c) un grupo  $C_{1-10}$  alquilo;

$R^5$ , en cada surgimiento, es a) halógeno, b)  $-CN$ , c)  $-NO_2$ ,  
 d) oxo, e)  $-N-L'-R^6$ , f)  $-O-L'-R^6$ , g)  $-S(O)_mR^7$ , h) un grupo  $C_{1-10}$   
 10 alquilo, i) un grupo  $C_{2-10}$  alquenilo, j) un grupo  $C_{2-10}$  alquinilo, k)  
 un grupo  $C_{3-14}$  cicloalquilo, l) un grupo  $C_{6-14}$  arilo, m) un grupo  
 cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, o n) un grupo heteroarilo  
 de 5 a 14 miembros, en donde cada uno de h) a n) es  
 opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos  $-L'-R^{10}$ ;

15  $R^6$ , en cada surgimiento, es a) H, b)  $-OR^8$ , c)  $-S(O)_mR^8$ , o  
 d) un grupo  $C_{1-10}$  alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 4  
 grupos  $-L'-R^{10}$ ;

$R^7$  es a) H, b),  $-OR^8$ , c)  $-NR^8R^9$ , d) un grupo  $C_{1-10}$  alquilo,  
 e) un grupo  $C_{2-10}$  alquenilo, f) un grupo  $C_{2-10}$  alquinilo, g) un  
 20 grupo  $C_{3-14}$  cicloalquilo, h) un grupo  $C_{6-14}$  arilo, i) un grupo  
 cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, o j) un grupo heteroarilo  
 de 5 a 14 miembros, en donde cada uno de d) a j) es sustituido  
 opcionalmente con de 1 a 4 grupos  $-L'-R^{10}$ ;

$R^8$  y  $R^9$ , en cada surgimiento, son independientemente a)  
 25 H, b) un grupo  $C_{1-10}$  alquilo, c) un grupo  $C_{2-10}$  alquenilo, d) un

grupo C<sub>2-10</sub> alquinilo, e) un grupo C<sub>3-14</sub> cicloalquilo, f) un grupo C<sub>6-14</sub> arilo, g) un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, o h) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada uno de b) a h) es sustituido opcionalmente con de 1 a 4 grupos -L'-  
 5 R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> en cada surgimiento, a) halógeno, b) -CN, c) -NO<sub>2</sub>, d) oxo, e) -OH, f) -NH<sub>2</sub>, g) -NH(C<sub>1-10</sub> alquil), h) -N(C<sub>1-10</sub> alquil)<sub>2</sub>, i) -CHO, j) -C(O)-C<sub>1-10</sub> alquilo, k) -C(O)OH, l) -C(O)-OC<sub>1-10</sub> alquil, m), -C(O)SH, n) -C(O)SC<sub>1-10</sub> alquilo, o) -C(O)NH<sub>2</sub>, p) -  
 10 C(O)NH(C<sub>1-10</sub> alquil), q) -C(O)N(C<sub>1-10</sub> alquil), r) -C(S)H, s) -C(S)-C<sub>1-10</sub> alquilo, t) -C(S)NH<sub>2</sub>, u) -C(S)NH(C<sub>1-10</sub> alquil), v) -C(S)N(C<sub>1-10</sub> alquil), w) -C(NH)H, x) -C(NH)C<sub>1-10</sub> alquilo, y) -C(NH)NH<sub>2</sub>, z) -C(NH)NH(C<sub>1-10</sub> alquil), aa) -C(NH)N(C<sub>1-10</sub> alquil)<sub>2</sub>, ab) -C(NC<sub>1-10</sub> alquil)H, ac) -C(NC<sub>1-10</sub> alquil), -C<sub>1-10</sub> alquilo, ad) -  
 15 C(NC<sub>1-10</sub> alquil)NH(C<sub>1-10</sub> alquil), ae) -C(NC<sub>1-10</sub> alquil)N(C<sub>1-10</sub> alquil), af) -S(O)<sub>m</sub>H, ag) -S(O)<sub>m</sub>-C<sub>1-10</sub> alquil, ah) -S(O)<sub>2</sub>OH, ai) -S(O)<sub>m</sub>-OC<sub>1-10</sub> alquilo, aj) -S(O)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>, ak) -S(O)<sub>m</sub>NH(C<sub>1-10</sub> alquil), al) -S(O)<sub>m</sub>N(C<sub>1-10</sub> alquil)<sub>2</sub>, am) -Si(C<sub>1-10</sub> alquil), an) un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo, ao) un grupo alquenilo C<sub>2-10</sub>, ap) un grupo C<sub>2-10</sub> alquinilo, aq) un grupo C<sub>1-10</sub> alcoxi, ar) un grupo C<sub>1-10</sub> haloalquilo, as) un grupo C<sub>3-14</sub> cicloalquilo, at) un grupo C<sub>6-14</sub> arilo, au) un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros, o av) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros;

L', en cada surgimiento, es a) un grupo C<sub>1-10</sub> alquilo  
 25 divalente, b) un grupo C<sub>2-10</sub> alquenilo divalente, c) un grupo C<sub>2-</sub>

10 alquínilo divalente, d) un grupo C<sub>1-10</sub> haloalquilo divalente, d)  
un grupo C<sub>1-10</sub> alcoxi divalente, o f) un enlace covalente; y  
m, en cada surgimiento, es 0, 1 ó 2.

2. El compuesto, tal y como se describe en la  
5 reivindicación, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato  
o éster del mismo,

donde R<sup>1</sup> es H un grupo alquénilo C<sub>2-10</sub>, un grupo  
cicloalquilo C<sub>3-14</sub> o un grupo heterocicloalquilo unificado 3-14,  
en donde cada uno del grupo alquénilo C<sub>2-10</sub>, el grupo  
10 cicloalquilo C<sub>3-14</sub> y el grupo cicloheteroalquilo unificado 3-14 es  
opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos -L'-R<sup>5</sup>, y L' y R<sup>5</sup> son  
tal y como se definieron anteriormente en la reivindicación 1.

3. El compuesto, tal y como se describe en cualquiera de  
las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente  
15 aceptable, hidrato o éster del mismo, en donde R<sup>1</sup> es un grupo  
alquénilo C<sub>2-10</sub> opcionalmente sustituido con 1 á 4 grupos  
seleccionados independientemente de halógeno -CN, -NO<sub>2</sub> y -  
CF<sub>3</sub>.

4. El compuesto, tal y como se describe en cualquiera de  
20 las reivindicaciones de la 1 a 3, o una sal farmacéuticamente  
aceptable, hidrato o éster del mismo, en donde R<sup>1</sup> es 2,2-  
dicloroetenilo.

5. El compuesto, tal y como se describe en cualquiera de  
las reivindicaciones de la 1 a la 2, o una sal farmacéuticamente  
25 aceptable, hidrato o éster del mismo, en donde R<sup>1</sup> es un grupo

cicloalquilo  $C_{3-14}$  o un grupo cicloheteroalquilo unificado 3-14, cada uno siendo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos  $-L'-R^5$ , en donde  $L'$  y  $R^5$  son tal y como fueron definidos en la reivindicación 1.

5           6. El compuesto, tal y como se describe en la reivindicación 5, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo, en donde el grupo cicloalquilo  $C_{3-14}$  o el grupo cicloheteroalquilo unificado 3-14 es seleccionado de un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo,  
10 un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo pirrolidilo, un grupo piperidilo, un grupo tetrahidrofuranilo y un grupo tetrahidropiranilo.

7. El compuesto, tal y como se describe en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable,  
15 hidrato o éster del mismo, en donde  $R^1$  es un grupo  $C_{6-14}$  o un grupo heteroarilo unificado 5-14, cada uno siendo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos  $-L'-R^5$ , en donde  $L'$  y  $R^5$  son tal y como fueron definidos en la reivindicación 1.

8. El compuesto, tal y como se describe en la  
20 reivindicación 1 o en la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo, en donde  $R^1$  es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de halógeno,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , un grupo  $C_{1-10}$ , un grupo cicloalquilo  $C_{3-14}$  y un grupo arilo  
25  $C_{6-14}$ , en donde cada uno del grupo alquilo  $C_{1-10}$ , el grupo

192

cicloalquilo  $C_{3-14}$  y el grupo arilo  $C_{6-14}$  es opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos  $-L'-R^{10}$ , y  $L'$  y  $R^{10}$  son tal y como fueron definidos en la reivindicación 1.

9. El compuesto, en cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 y 8, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster del mismo, en donde  $R^1$  es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos, independientemente seleccionados de F,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  y metilo.

10. El compuesto, tal y como se describe en la reivindicación 1 o en la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo, en donde  $R^1$  es un grupo heteroarilo unificado de 5 a 14 opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos  $-L'-R^5$ , en donde  $L'$  y  $R^5$  son tal y como fueron definidos en la reivindicación 1.

11. El compuesto, tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 ó 10, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo, en donde el grupo heteroarilo unificado 5-14 es seleccionado de:

20



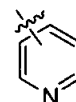
i,



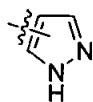
ii,



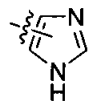
iii,



iv,



v,



vi,



vii



viii,

25

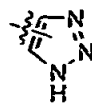




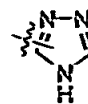
ix,



x,

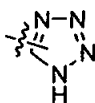


xi,



y xii,

5

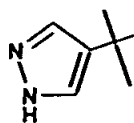


xiii,

donde cada uno de i-xiii es opcionalmente fusionado a un grupo fenilo o a un grupo heteroarilo unificado 5-6, y  
10 opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos  $-L^i-R^5$ , en donde  $L^i$  y  $R^5$  son tal y como fueron definidos en la reivindicación 1.

12. El compuesto, tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 10 u 11, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo, en donde  $R^1$  es

15



13. El compuesto, tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 y 10, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo, en donde  $R^1$  es  
20 seleccionado i-xiii, cada uno siendo sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de halógeno,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_mR^7$ ,  $-(C_{1-10}alquilo)-(C_{3-14}alquilo)$ ,  $-(C_{1-10}alquilo)-(5-14$  heteroarilo),  $-(C_{1-10}alcoxi)-(C_{3-14}cicloalquilo)$ ,  $-(C_{1-10}alcoxi)-(C_{6-14}arilo)$ ,  $-(C_{1-10}alcoxi)-(3-14cicloheteroalquilo$  unificado),  $-(C_{1-10}alcoxi)-(5-14$  heteroarilo), un grupo  $C_{1-10}$  alquilo, un grupo  
25

CPB

alquenilo  $C_{2-10}$ , un grupo alquinilo  $C_{2-10}$ , un grupo cicloalquilo  $C_{3-14}$ , un grupo arilo  $C_{6-14}$ , un grupo cicloheteroalquilo unificado 3-14 unificado y un grupo heteroarilo 5-14 unificado, en donde cada uno de los grupos alquilo  $C_{3-14}$ , el grupo alquenilo  $C_{2-10}$ , el grupo alquinilo  $C_{2-10}$ , los grupos alcoxi  $C_{1-10}$ , los grupos cicloalquilo  $C_{3-14}$ , los grupos arilos  $C_{6-14}$ , los grupos cicloheteroalquilo unificados 3-14 y los grupos heteroarilo unificados 5-14 opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos  $-L'$ ,  $R^{10}$  y  $L'$ ,  $R^7$  y  $R^{10}$ , tal y como fue descrito en la reivindicación 1.

10 14. El compuesto, tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 10, 11 ó 13, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo, en donde  $R^1$  es un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, -OH, 15 -CF<sub>3</sub>, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, 2-metil-propilo, 2,2-dimetil-propilo, propinilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, ciclopropilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, fenilo y trifluorofenilo.

20 15. El compuesto, tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 10, 11, 13 ó 14, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo, en donde  $R^1$  es un grupo pirazolilo di sustituido con metilo.

25 16. El compuesto, tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 10 u 11, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo, en donde  $R^1$  es un grupo

tienilo, un grupo piridilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazol,  
 un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo triazolilo, un  
 grupo tetrazolilo, cada uno siendo opcionalmente sustituido con  
 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, -  
 5 CF<sub>3</sub>, metilo, etilo, i-propilo, t-butilo, (trimetilsilil)metilo, bencilo,  
 2-benzoxietilo, fenilo y 4-aminofenilo.

17. El compuesto, tal y como se describe en cualquiera de  
 las reivindicaciones 1 ó 7, o una sal farmacéuticamente  
 aceptable, hidrato o éster del mismo, en donde R<sup>1</sup> es un grupo  
 10 indolilo, un grupo pirazolo[1,5-a]piridilo, un grupo pirrolo[2,3-  
 b]piridilo o un grupo imidazol[1,2-a]piridilo cada uno siendo  
 opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados  
 independientemente de F, Cl, Br, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, metilo, etilo, i-  
 propilo, t-butilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, fenilo, piridilo y  
 15 pirazinilo.

18. El compuesto, tal y como se describe en cualquiera de  
 las reivindicaciones de la 1 a la 17, o una sal  
 farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo, en  
 donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> independientemente son H, F, Cl y Br.

20 19. El compuesto, tal y como se describe en cualquiera de  
 las reivindicaciones de la 1 a la 18, o una sal  
 farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo, en  
 donde Y es -L- ó -L-NR<sup>4</sup>-L- y L y R<sup>4</sup> son tal y como fueron  
 definidos en la reivindicación 1.

25 20. El compuesto, tal y como se describe en cualquiera de

194

las reivindicaciones de la 1 a la 19, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo, en donde Y es  $-L-NR^4-L-$ , en donde  $R^4$  es seleccionado de H,  $-C(O)OR^6$  y un grupo  $C_{1-10}$  alquilo, y L y  $R^6$  son tal y como fueron  
5 definidos en la reivindicación 1.

21. El compuesto, tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 20, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo, en donde Y es seleccionado de  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  
10  $NHCH_2-$ ,  $-N(CH_3)(CH_2-$  y  $-N(C(O)O-t-Bu)CH_2-$ .

22. El compuesto, tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 21, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo, en donde Z es un grupo  $C_{1-10}$  alquilo divalente opcionalmente  
15 sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de oxo,  $=N-R^6$  y  $-OH$ , en donde  $R^6$  es tal y como fue descrito en la reivindicación 1.

23. El compuesto, tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 22, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo, en donde Z es seleccionada de  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-C(O)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(OH)-$ ,  $CH_2CH_2CH(CH_3)-$  y  $CH_2C(=NOH)-$ .  
20

24. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo, el compuesto seleccionado de :  
25 (E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-

pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,

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

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

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

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

(E)-N-hidroxi-3-(4-{1-[2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,

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

(E)-N-hidroxi-3-[4-(1-{2-[2-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-indol-3-il]-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,

(E)-3-(4-{1-[2-(2-ter-butil-6-nitro-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-(4-{1-[2-(2-ter-butil-6-metansulfonilamino-1h-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-(4-{1-[2-(2-ter-butil-1-metansulfonil-6-metansulfonilamino-1H-indol-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

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

(E)-3-[4-(1-bencil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-

195

acrilamida,

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

(E)-N-hidroxi-3-[4-(1-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetil-  
5 pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida,

(E)-3-{4-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrolidin-  
2-il}-fenil}-N-hidroxi-acrilamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

19b

- hidroxi-acrilamida,  
(E)-3-[4-((S)-1-ciclobutilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-  
hidroxi-acrilamida,  
(E)-3-[4-(1-ciclopentilmetil-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-  
5 acrilamida,  
(E)-3-{4-[(S)-1-(2-ciclohexil-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-  
hidroxi-acrilamida,  
(E)-N-hidroxi-3-(4-{(S)-1-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-  
pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,  
10 (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-  
pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida,  
(E)-N-hidroxi-3-(4-{(S)-1-[2-(2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-  
3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,  
(E)-N-hidroxi-3-(4-{(R)-1-[2-(-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-  
15 il)-etil-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida,  
(E)-N-hidroxi-3-(4-{(S)-1-[2-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-  
]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,  
(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(2-etil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-etil]-  
pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,  
20 (E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-{2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-  
pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-etil}-pirrolidin-2-il)-fenil]-acrilamida,  
(E)-N-hidroxi-3-(4-{(S)-1-[2-(2-pirazin-2-il-pirazolo[1,5-  
a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,  
(E)-N-hidroxi-3-(4-{(S)-1-[2-(2-piridin-3-il-pirazolo[1,5-  
25 a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-acrilamida,



- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-3-(4-((S)-1-[2-(2-ter-butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,
- 5 (E)-N-hidroxi-3-{4-[1-(2-imidazol[1,2-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-imidazol[1,2-a]piridin-3-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-3-(4-((S)-1-[2-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,
- 10 (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(3-metil-5-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- 15 (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,
- 20 (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-ter-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,
- (E)-3-(4-((S)-1-[2-(ciclopropilmetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,
- 25 (E)-N-hidroxi-3-{4-[(S)-1-(2-pirazol-1-il-etil)-pirrolidin-2-il]-

fenil}-acrilamida,

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

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-  
5 il})-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-(4-((S)-[2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-  
il})-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

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

10 (E)-3-[4-((S)-1-{2-[3-(2,2-dimetil-propil)-5-hidroxi-4-metil-  
pirazol-1-il]-etil}-pirrolidin-2-il)-fenil]-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etil]-  
pirrolidin-2-il})-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-(4-((S)-1-[2-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)-etil]-  
15 pirrolidin-2-il})-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

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

(E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(5-metil-pirazol-1-il)-etil]-  
pirrolidin-2-il})-fenil)-acrilamida,

20 (E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-  
etil]-pirrolidin-2-il})-fenil)-acrilamida,

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

(E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-metil-1H-[1,2,3]-triazol-4-  
25 il)-etil]-pirrolidin-2-il})-fenil)-acrilamida,

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

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

5 (E)-3-(4-((S)-1-[2-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

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

(E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,

(E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,

(E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,

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

(E)-N-hidroxi-3-(E)-N-hidroxi-3-(4-((S)-1-[2-((Z)-hidroxiimino)-2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il)-fenil)-acrilamida,

20 (E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-piperidin-2-il)-fenil]-acrilamida,

(E)-N-hidroxi-3-[4-((S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-azepan-2-il)-fenil]-acrilamida,

Éster ter-butilico de ácido 3-[4-((E)-2-hidroxycarbamoil-25 vinil)-fenil]-4-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-piperazina-1-ácido

198

carboxílico,

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

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

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

(E)-3-{3-fluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida,

10 (E)-3-{3-cloro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-{2-fluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida,

15 (E)-3-{3,5-difluoro-4-[(S)-1-(2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

(E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

20 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(1-butil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

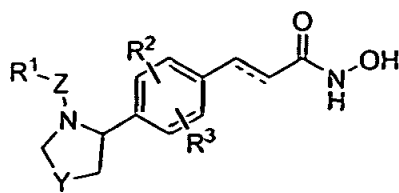
(E)-3-{4-[(S)-1-(2-bencensulfonil-etil)-pirrolidin-2-il]-fenil}-N-hidroxi-acrilamida,

25 (E)-3-(4-{(S)-1-[2-(3,5-dietil-1H-pirazol-4-il)-etil]-pirrolidin-2-il}-fenil)-N-hidroxi-acrilamida,

## RESUMEN

Las enseñanzas de la presente invención se refieren a los compuestos de la Fórmula I:

5



I;

y sales, hidratos, ésteres, y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>,  
 10 R<sup>3</sup>, Y, Z, y  $\text{---}$  son tal como se define en la presente invención.

Las enseñanzas de la presente invención también proporcionan métodos para preparar los compuestos de la Fórmula I y métodos para utilizar compuestos de la Fórmula I  
 15 para el tratamiento, inhibición, o prevención de condiciones o trastornos patológicos transmitidos en su totalidad o en parte por desacetilasas.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2009/053421

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D207/08 C07D403/06 C07D405/06 C07D413/06 C07D471/04  
A61K31/40 A61K31/4025 A61P35/00 C07D401/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                        | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | WO 02/22577 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS<br>ERFIND VERWALT GMBH [AT]; BAIR KENNETH<br>WALT) 21 March 2002 (2002-03-21)<br>page 4, line 7 - page 6, line 8<br>examples, particularly example 158<br>----- | 1-36                  |
| Y         | WO 2004/063169 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL<br>CO [JP]; URANO YASU HARU [JP]; SATOH<br>SHIGEKI [J] 29 July 2004 (2004-07-29)<br>claims 1,16,18<br>-----                                                     | 1-36                  |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 2009

Date of mailing of the international search report

15/06/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, Liza

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/053421

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date         |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------|
| WO 0222577                                | A                   | 21-03-2002                 | AT 376999 T 15-11-2007      |
|                                           |                     |                            | AU 8212901 A 26-03-2002     |
|                                           |                     |                            | AU 2001282129 B2 25-08-2005 |
|                                           |                     |                            | BR 0113669 A 03-06-2003     |
|                                           |                     |                            | CA 2420899 A1 21-03-2002    |
|                                           |                     |                            | CN 1450991 A 22-10-2003     |
|                                           |                     |                            | CZ 20030573 A3 18-06-2003   |
|                                           |                     |                            | DE 60131179 T2 06-03-2008   |
|                                           |                     |                            | DK 1318980 T3 11-02-2008    |
|                                           |                     |                            | EP 1318980 A2 18-06-2003    |
|                                           |                     |                            | EP 1870399 A1 26-12-2007    |
|                                           |                     |                            | ES 2292610 T3 16-03-2008    |
|                                           |                     |                            | HK 1057746 A1 25-04-2008    |
|                                           |                     |                            | HU 0300880 A2 28-08-2003    |
|                                           |                     |                            | JP 4012819 B2 21-11-2007    |
|                                           |                     |                            | JP 2004509105 T 25-03-2004  |
|                                           |                     |                            | MX PA03001832 A 04-06-2003  |
|                                           |                     |                            | NO 20030867 A 25-02-2003    |
|                                           |                     |                            | NZ 524365 A 26-11-2004      |
|                                           |                     |                            | PL 361408 A1 04-10-2004     |
|                                           |                     |                            | PT 1318980 E 17-01-2008     |
|                                           |                     |                            | RU 2302408 C2 10-07-2007    |
|                                           |                     |                            | SI 1318980 T1 31-08-2008    |
|                                           |                     |                            | SK 2422003 A3 11-09-2003    |
|                                           |                     |                            | TW 286544 B 11-09-2007      |
|                                           |                     |                            | US 2006189674 A1 24-08-2006 |
| WO 2004063169                             | A                   | 29-07-2004                 | CA 2513436 A1 29-07-2004    |
|                                           |                     |                            | EP 1585735 A1 19-10-2005    |
|                                           |                     |                            | JP 2006518341 T 10-08-2006  |
|                                           |                     |                            | KR 20050093826 A 23-09-2005 |
|                                           |                     |                            | MX PA05007561 A 08-02-2006  |
|                                           |                     |                            | US 2004229889 A1 18-11-2004 |



No. 10-120813- -00000-0000

Fecha 2010-09-29 16:58:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
 Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI  
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 201

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

|                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>          | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

PATENTE DE INVENCION PCT ☐MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                   |                                                                                                                         |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input type="checkbox"/>          | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                     |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |





Bogotá D.C.,  
2020

Doctor(a)  
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
NOVARTIS AG

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 10 120813         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2009/053421 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 26/10/2010        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 |                   |

**14728**

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Debe aclarar el nombre de los inventores por cuanto difieren en la publicación internacional y en el documento de cesión aportado con la solicitud. De acuerdo con lo anterior presentar la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486/00.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

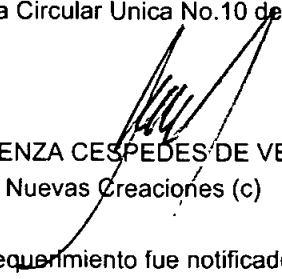
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 120813

  
**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 NOV. 2010  
adpa11



Bogotá D.C.,  
2020

Doctor(a)  
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
NOVARTIS AG

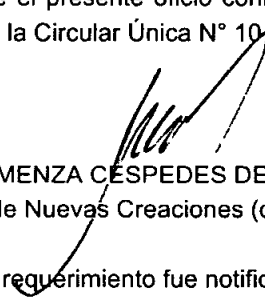
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 10 120813         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2009/053421 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 26/10/2010        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 |                   |

**14729**

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL  
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 NOV. 2010  
adpa11