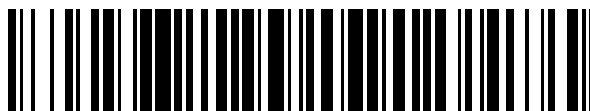


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 121**

51 Int. Cl.:
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07708338 .4**
96 Fecha de presentación: **06.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1981877**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2008**

54 Título: **Compuestos de N-hidroxiacrilamida**

30 Prioridad:
07.02.2006 AU 2006900588

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.06.2012

73 Titular/es:
ASTELLAS PHARMA INC.
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME, CHUO-
KU
TOKYO 103-8411, JP

72 Inventor/es:
SHIRAI, Fumiyuki;
TSUTSUMI, Hideo;
ITANI, Hiromichi;
KOZUKI, Yoshihiro;
EIKYU, Yoshiteru y
MASUNAGA, Taro

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 384 121 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de N-hidroxiacrilamida

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a un compuesto útil como medicamento y a una composición farmacéutica que comprende el mismo.

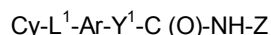
10 **Técnica anterior**

Se sabe que la histona desacetilasa (en lo sucesivo en el presente documento también denominada HDAC) desempeña un papel esencial en la maquinaria de la transcripción para regular la expresión génica, inducir la hiperacetilación de la histona y afecta a la expresión génica. Por tanto, es útil como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades causadas por expresión génica anormal, tales como trastornos inflamatorios, diabetes, complicaciones diabéticas, talasemia homocigota, fibrosis, cirrosis, leucemia promielocítica aguda (LPA), rechazos de transplantes de órganos, enfermedades autoinmunitarias, infecciones por protozoos, tumores etc.

Muchos compuestos que pueden inhibir las funciones de las enzimas (inhibidores de la HDAC) se ha estudiado extensamente (véase, por ejemplo, los documentos W001/38322, W002122577, W02004/024160, US2004/0087631, W02004/063169, US2004/0092558, W02005/086898 etc).

Por ejemplo, el documento WO 01/38322 divulga un inhibidor de la histona desacetilasa representado por la fórmula siguiente:

25

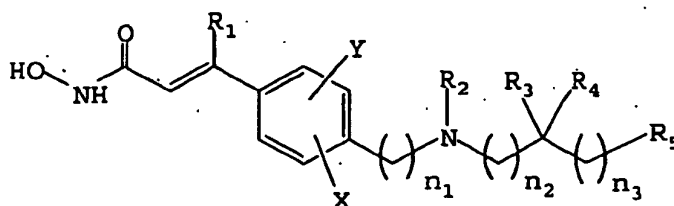


en la que

Cy es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
 30 L^1 es $-(\text{CH}_2)_m\text{-W-}$, en la que m es un número entero de 0 a 4 y W se selecciona del grupo consistente en $-\text{C(O)NH-}$, $-\text{S(O)}_2\text{NH-}$, etc.;
 Ar es arileno opcionalmente sustituido, que está opcionalmente condensado a un anillo arilo, heteroarilo, etc.;
 Y^1 es un enlace químico o un alquileo saturado de cadena lineal o ramificada, en el que dicho alquileo está opcionalmente sustituido; y
 35 Z se selecciona del grupo que consiste en anilino, piridilo, tiadiazolilo y $-\text{O-M}$, en el que M es H o un catión farmacéuticamente aceptable.

El documento WO 02122577 divulga el siguiente compuesto hidroxamato como un inhibidor de la desacetilasa:

40



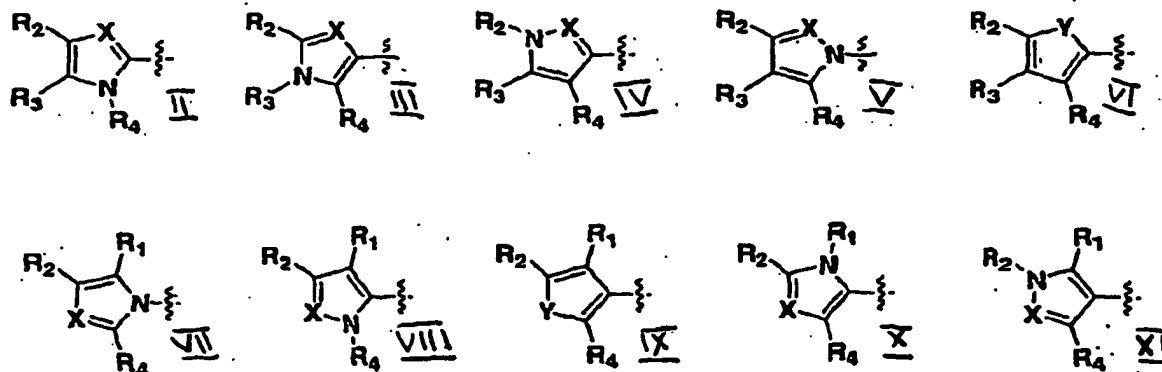
en la que

R_1 es H, halo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ de cadena lineal;
 R_2 se selecciona de H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_9$, heterocicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_9$, C_4 -heterocicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, etc. ;
 45 R_3 y R_4 son iguales o diferentes y, de forma independiente, H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, acilo acilamino o R_3 y R_4 , junto con el carbono al que están unidos representan C=O , C=S , etc., o R_2 junto con el nitrógeno al que está unido y R_3 junto con el carbono al que está unido para formar un heterocicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_9$, un heteroarilo, un poliheteroarilo, un poliheterociclo no aromático o un anillo de poliheterociclo arilo y no arilo mixto;
 50 R_5 se selecciona de H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, etc.;
 n, n_1 , n_2 y n_3 son iguales o diferentes y seleccionados de forma independiente de 0-6, en el que n_1 es 1-6, cada átomo de carbono puede estar sustituido opcional e independientemente con R_3 y/o R_4 ;
 X e Y son iguales o diferentes y se seleccionan de forma independiente entre -H, halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ etc.;
 55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El documento WO 2005/065681 A enseña inhibidores de la HDAC que comprenden la fórmula (I):

Z-Q-L-M- (I)

en la que Z se selecciona del grupo consistente en (II) (III) (IV) (V) (VI) (VII) (VIII) (IX) (X) (XI)

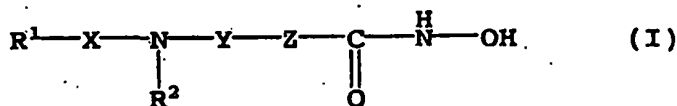


5

En la que cada X se selecciona de forma independiente del grupo consistente en CR₅ y N; cada Y se selecciona de forma independiente del grupo consistente en O, S y NR₅; Q es un anillo aromático sustituido o no sustituido; M es un sustituyente capaz de formar un complejo con un sitio catalítico de la histona desacetilada y/o un ion metálico; y L es un sustituyente que comprende una cadena de 1-10 átomos que conectan el sustituyente M al sustituyente Q; los compuestos son útiles para el tratamiento del cáncer y las inflamaciones.

10

El documento WO 2006/016680 enseña un compuesto que tiene la fórmula (I) siguiente:



15

en la que

R¹ es hidrógeno, alquilo menor, alqueno menor, alquino menor o mayor, cicloalquilo (menor), cicloalquilo (mayor), cicloalquilo (menor) alquilo (menor), cicloalquilo(superior) alquilo (menor), cicloalqueno menor alquilo (menor), cicloalquilo (menor) condensado con arilo, alcoxi menor, acilo, arilo, arilalcoxi (menor), arilalquilo (menor), heteroarilalquilo (menor), amino, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo (menor), que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyente(s), R₂ es hidrógeno o alquilo menor, X es arileno, heteroarileno, cicloalqueno, heterocicloalqueno o cicloalqueno condensado con arilo, Y es arileno o heteroarileno, que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyente(s) adecuados, Z es alqueno menor, que puede estar sustituido con alquilo menor o halógeno, o una sal del mismo como inhibidores de la HDAC para el tratamiento del cáncer.

25

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto útil como medicamento y a una composición farmacéutica que comprende el mismo.

30

Más particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene un potente efecto inhibidor sobre la actividad de la histona desacetilasa.

35

Los inventores de la presente invención también han descubierto que los inhibidores de la histona desacetilasa, tal como un compuesto de la fórmula (I) (en lo sucesivo compuesto (I)), tienen un potente efecto inmunosupresor y un potente efecto antitumoral. Por tanto, un inhibidor de la histona desacetilasa, tal como el compuesto (I), es útil como principio activo para un inmunosupresor y un agente antitumoral, y útil como principio activo para un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades, tales como trastornos inflamatorios, diabetes, complicaciones diabéticas, talasemia homocigota, fibrosis, cirrosis, leucemia promielocítica aguda (LPA), rechazos de transplantes de órganos, enfermedades autoinmunitarias, infecciones por protozoos, tumores etc.

40

De acuerdo con esto, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tiene actividades biológicas para tratar o prevenir las enfermedades como se ha indicado anteriormente.

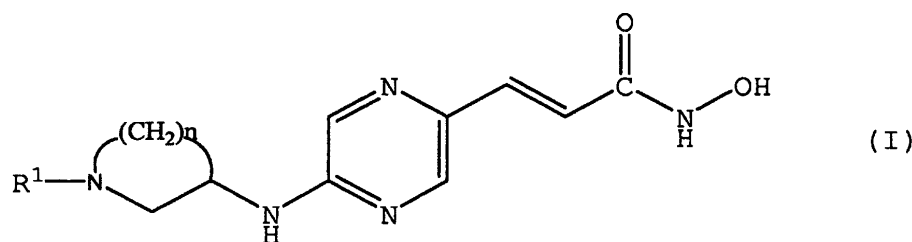
45

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene el compuesto (I) como principio activo.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar el uso de los inhibidores de la histona desacetilasa, tal como el compuesto (I), para la fabricación de un medicamento para tratar y prevenir las enfermedades como se indica anteriormente.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un envase comercial que comprende la composición farmacéutica que contiene el compuesto (I) y una materia escrita asociada con el mismo, indicando la materia escrita que la composición farmacéutica puede o debe usarse para tratar o prevenir las enfermedades como se ha indicado anteriormente.

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I) siguiente:



seleccionada del grupo constituido por:

- 15 (2E)-3-[5-[(3R)-1-(ciclopentilmetil)-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(dimetilamino)encil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-(4-fluoro-3-metoxibenil)-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-(5-fluoro-3-metoxibenil)-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-(ciclopentiletil)-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 20 (2E)-3-[5-[(3R)-1-(ciclopentiletil)-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-N-hidroxi-3-[5-[(3R)-1-[[1-(hidroximetil)ciclohexil]metil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]acrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-(ciclohexiletil)-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-(ciclohexiletil)-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-(ciclohexilpropil)-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 25 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(2,6-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 30 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(2,4-fluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 35 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(4-bromofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-N-hidroxi-3-[5-[(3R)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]acrilamida,
 (2E)-N-hidroxi-3-[5-[(3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]acrilamida,
 40 (2E)-N-hidroxi-3-[5-[(3R)-1-(2-metil-2-fenilpropil)-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]acrilamida,
 (2E)-N-hidroxi-3-[5-[(3R)-1-(1-naftilmetil)-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]acrilamida,
 (2E)-N-hidroxi-3-[5-[(3R)-1-[2-(2-tienil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]acrilamida,
 (2E)-N-hidroxi-3-[5-[(3R)-1-(7-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]acrilamida,

45 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, la presente invención proporciona un compuesto como se ha descrito anteriormente mediante la fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en:

- 50 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 55 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(2,6-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2 E)-3-[5- ((3 R)-1-[2- (2-clorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 (2 E)-3-[5- ((3 R)-1-[2- (4-clorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

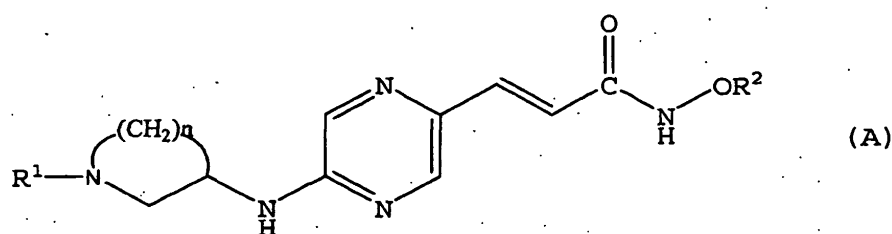
5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El compuesto mencionado anteriormente, o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, se pueden preparar mediante el procedimiento como se ilustra en el siguiente esquema de reacción o mediante los procedimientos divulgados en las Preparaciones y Ejemplos.

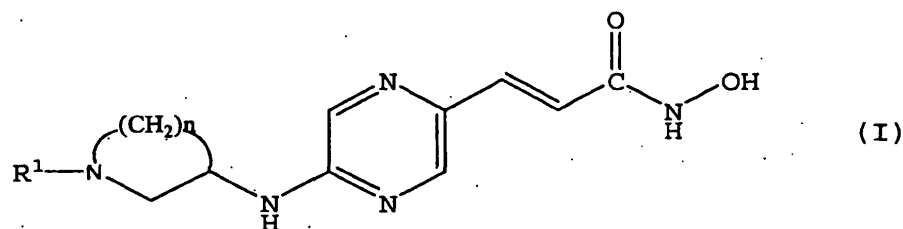
10 En las descripciones anteriores y posteriores de la presente especificación, los ejemplos adecuados y la ilustración de las diversas definiciones que la presente invención pretende incluir dentro del alcance de la misma se explican con detalle del siguiente modo.

15 El compuesto (I) de la presente invención se obtiene a partir del compuesto (A), por ejemplo de acuerdo con el siguiente procedimiento o procedimientos divulgados en los Ejemplos.

Procedimiento 1



Reacción eliminación



25 en la que R₁ y n son como se ha definido en el grupo anterior de compuestos enumerados y R₂ es un grupo protector de hidroxilo.

Procedimiento 1

El compuesto (I) se obtiene sometiendo el compuesto (A) a la reacción de eliminación del grupo protector de hidroxilo en presencia de un ácido.

35 El ácido incluye tales como solución de cloruro de hidrógeno (p. ej., cloruro de hidrógeno en disolvente tal como metanol, dioxano, acetato de etilo, éter dietílico etc.), ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido bórico etc.

Opcionalmente, se usa(n) uno o más disolvente(s) adecuado(s) para la desprotección. Dicho disolvente incluye tales como metanol, etanol, acetato de etilo, dioxano, éter dietílico, ácido acético etc.

40 La temperatura de la reacción no es crucial, y la reacción normalmente se lleva a cabo en enfriamiento a calentamiento.

45 El compuesto (I) puede ser una sal farmacéuticamente aceptable, que también está dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, cuando en una molécula está presente un grupo básico, tal como un grupo amino, la sal de ejemplo es una sal de adición de ácido (p. ej., sal con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico etc., sal con un ácido orgánico, tal como ácido metanosulfónico o un enantiómero del mismo etc.), ácido fumárico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido malónico, ácido glutámico, ácido succínico etc.) etc., y cuando hay un grupo ácido, tal como un grupo carboxilo, la sal de ejemplo es

una sal básica (p. ej., sal con un metal tal como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio etc., una sal con aminoácido tal como lisina, etc.) etc.

Además, los solvatos (p. ej., hidrato, etanolato etc.), formas anhidras y otras formas polimórficas o sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) también entran dentro del alcance de la presente invención.

Quando el compuesto (I) tiene estereoisómeros basados en un átomo(s) asimétricos o doble(s) enlace(s), tales como una forma ópticamente activa, un isómero geométrico y similares, dichos isómeros y mezclas de los mismos también entran dentro del alcance de la presente invención.

También cabe destacar que los profármacos farmacéuticos aceptables del compuesto (I) están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Profármaco farmacéutico aceptable significa un compuesto que tiene grupos funcionales que se pueden convertir en COOH, -NH₂, -OH etc, en condiciones fisiológicas para formar el compuesto (I) de la presente invención.

La realización preferida de la presente invención se muestra del siguiente modo.

El compuesto que tiene la fórmula (I) se selecciona, preferentemente, del grupo constituido por:

(2E)-3- (5-[[(3R)-1- (ciclopentilmetil)-3-pirrolidinil] amino]-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (dimetilamino)bencil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, triclorhidrato,
 (2E)-3- (5-[[(3R)-1- (4-fluoro-3-metoxibencil)-3-pirrolidinil] amino]-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 y
 (2E)-3- (5-[[(3R)-1- (5-fluoro-2-metoxibencil)-3-pirrolidinil] amino]-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3- (5-[[(3R)-1- (ciclopentiletil)-3-pirrolidinil] amino]-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3- (5-[[(3R)-1- (ciclopentiletil)-3-piperidinil] amino]-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-N-hidroxi-3- (5-[[(3R)-1-[[1-(hidroximetil) ciclohexil]metil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil) acrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3- (5-[[(3R)-1- (ciclohexiletil)-3-pirrolidinil] amino]-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3- (5-[[(3R)-1- (ciclohexiletil)-3-piperidinil] amino]-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3- (5-[[(3R)-1- (ciclohexilpropil)-3-pirrolidinil] amino]-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (3-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (3-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (2-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (2,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (2,6-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (3,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (2,4-difluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (3,4-difluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (4-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (2-clorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (4-clorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (4-bromofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-N-hidroxi-3-[5- ((3R)-1 -[2- (4-metoxifenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]acrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-N-hidroxi-3- (5-[[(3R)-1 - (3-fenilpropil)-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil)acrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-N-hidroxi-3- (5-[[(3R)-1 - (2-metil-2-fenilpropil)-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil)acrilamida, diclorhidrato
 2 E)-N-hidroxi-3- (5-[[(3R)-1- (1-naftilmetil)-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil)acrilamida, diclorhidrato
 (2E)-N-hidroxi-3-[5- ((3R)-1-[2- (2-tienil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]acrilamida, diclorhidrato y
 (2E)-N-hidroxi-3-(5-[[(3R)-1- (7-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil) acrilamida, diclorhidrato,

y, preferentemente, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(2 E)-3-[5- ((3 R)-1-[2- (3-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2 E)-3-[5- ((3 R)-1-[2- (3-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2 E)-3-[5- ((3 R)-1-[2- (2-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2 E)-3-[5- ((3 R)-1-[2- (2,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2 E)-3-[5- ((3 R)-1-[2- (2,6-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 diclorhidrato,
 (2 E)-3-[5- ((3 R)-1-[2- (3,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 diclorhidrato,
 (2 E)-3-[5- ((3 R)-1-[2- (2,4-difluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2 E)-3-[5- ((3 R)-1-[2- (3,4-difluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,

(2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 (2 E)-3-[5- ((3 R)-1-[2- (2-clorofenil)etil]-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato y
 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (4-clorofenil)etil]-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,

5 En la presente especificación también se usan las siguientes abreviaturas: HOBT o HOBT (1-hidroxibenzotriazol); NBS (N-bromosuccinimida); WSGD (1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida); WSGD-HG1 o EDGI (1-etil-3- (3'-dimetilaminopropil) carbodiimida clorhidrato); DMF (N,N-dimetilformamida); DMA (N,N-dimetilacetamida); ac. (solución acuosa); MeOH (metanol); MeGN (acetonitrilo) Et3N (trietilamina); EtOH (etanol); IPE (éter diisopropílico); tBu (t-butilo); AcOEt (acetato de etilo); DIEA (diisopropiletilamina); DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio); THF (tetrahidrofurano) y NaH (hidruro sódico).

Procedimiento de prueba

15 Con el fin de mostrar la utilidad del compuesto (I) de la invención, el resultado del ensayo farmacológico del compuesto representativo de la presente invención se muestra a continuación.

Prueba 1 Determinación de la actividad del inhibidor de la histona desacetilasa

20 La purificación parcial de la histona desacetilasa humana, la preparación de [³H] acetilhistonas y el ensayo para la actividad de histona desacetilasa se realizaron básicamente de acuerdo con el procedimiento tal como han propuesto Yoshida y col., del siguiente modo.

Purificación parcial de la histona desacetilasa humana

25 La histona desacetilasa humana se purificó parcialmente de células Jurkat de leucemia de linfocitos T humanos. Las células Jurkat (células 5×10^8) se suspendieron en 40 ml del tampón HDA consistente en fosfato potásico 15 mM, pH 7,5, glicerol al 5 % y EDTA 0,2 Mm. Tras la homogeneización, los núcleos se recogieron mediante centrifugación (35.000 x g, 10 min) y se homogeneizaron en 20 ml del mismo tampón suplementado con (NH₄)₂SO₄ 1M. el
 30 homogenizado viscoso se sonicó y alcaró mediante centrifugación (35.000 x g, 10 min) y la desacetilasa se precipitó aumentando la concentración de (NH₄)₂SO₄ a 3,5M. La proteína precipitada se disolvió en 10 ml del tampón HDA y se dializó contra 4 litros del mismo tampón. Después, el dializado se cargó sobre una columna de DEAE-celulosa (Whatman DE52) (25 x 85 mm) equilibrada con el mismo tampón y se eluyó con 300 ml de un gradiente lineal ((0-0,6 M) of NaCl. Un único pico de actividad de histona desacetilasa apareció en NaCl entre 0,3 y 0,4M.

Preparación de [³H] acetil histona

35 Para obtener histona marcada con [³H] acetilo como sustrato para el ensayo de histona desacetilasa, 1×10^8 células de Jurkat en 20 ml de medio of RPMI-1640 (suplementado con FBS al 10 %, penicilina (50 unidades/ml) y estreptomycin (50 µg/ ml)) se incubaron con acetato sódico [³H] 300 MBq en presencia de butiraro sódico 5 mM durante 30 minutos en CO₂ al 5 %- 95 % de atmósfera en aire a 37 °C en un matraz de 75 cm³, se recogió en un tubo de centrifuga (50 ml), se recogió mediante centrifugación a 1000 rpm durante 10 minutos y se lavó una vez con solución salina tamponada con fosfato.

45 Las células lavadas se suspendieron en 15 ml de tampón de lisis helado (Tris-HCl 10 mM, bisulfito sódico 50 mM, Triton X-100 al 1 %, MgCl₂ 10 mM, sacarosa al 8,6 %, pH 6,5). Tras homogeneización en Bounce (30 golpes), los núcleos se recogieron mediante centrifugación 100 rpm durante 10 minutos, se lavaron 3 veces con 15 ml del tampón de lisis y una vez con 15 ml de tampón de lavado helado (tris-HCl 10 mM, EDTA 13 mM, pH 7,4) El sedimento se suspendió en 6 ml de agua helada usando un mezclador y se añadieron 68 µl de H₂SO₄ a la suspensión para dar una concentración de 0,4N. Tras la incubación a 4 °C durante 1 hora, la suspensión se centrifugó durante 5 minutos a 15.000 rpm y el sobrenadante se tomó y se mezcló con 60 ml de acetona. Después de una incubación durante la noche a -20 °C, el material coagulado se recogió mediante microcentrifugación, se secó al aire y se almacenó a -80 °C.

Ensayo de actividad de histona desacetilasa

50 Para el ensayo estándar, a 90 µl de la fracción enzimática se añadieron 10 µl de histonas marcadas con [³H] acetilo y la mezcla se incubó a 25 °C durante 30 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 10 µl de HCl. El ácido acético [³H] liberado se extrajo con 1 ml de acetato de etilo y 0,9 ml de la capa disolvente se suspendieron en 60 10 ml de solución de centelleo con tolueno para determinar la radiactividad.

Prueba 2 Determinación de la actividad del inhibidor del crecimiento de los linfocitos T

65 Se realizó el ensayo de blastogénesis de linfocitos T en placas de microtitulación en las que cada pocillo contiene $1,5 \times 10^5$ células esplénicas de ratas de Lewis en 0,1 ml de medio RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal al 10 % (FBS), 2-mercaptoetanol 50 mM, penicilina (100 unidades/ml) y estreptomycin (100 µg/ ml), a los que se

añadió concanavalina A (1 µg/ ml). Las células se incubaron a 37 °C en atmósfera humidificada de CO₂ al 5 % durante 72 horas. Después del periodo de cultivo, las actividades de supresión de los compuestos de ensayo en la blastogénesis de linfocitos T se cuantificaron mediante el ensayo Alamar Blue (marca). Las muestras de ensayo se disolvieron en DMSO y se diluyeron además con medio RPMI-1640 y se añadieron al cultivo. Las actividades de los compuestos de ensayo se expresaron como CI₅₀.

Los resultados de estos ensayos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Actividad inhibidora de HDAC y actividad inhibidora del crecimiento de linfocitos T del compuesto de la presente invención

Ejemplos	<u>Prueba 1</u>	<u>Prueba 2</u>
	Actividad inhibidora de HDAC CI ₅₀ (nM)	Actividad inhibidora del crecimiento de los linfocitos T CI ₅₀ (nM)
Ejemplo 1	2,3	2,4
Ejemplo 2	1,5	2,3
Ejemplo 3	2,7	1,2
Ejemplo 4	3,6	1,2
Ejemplo 5	3,3	0,9
Ejemplo 6	1,7	0,7
Ejemplo 7	1,5	0,8
Ejemplo 8	1,7	1,1
Ejemplo 9	1,0	1,8
Ejemplo 10	3,0	3,2
Ejemplo 11	1,0	4,5
Ejemplo 12	0,6	2,0
Ejemplo 13	1,9	4,7
Ejemplo 14	3,8	1,2
Ejemplo 15	4,4	6,4
Ejemplo 16	6,6	4,1
Ejemplo 17	3,3	5,0
Ejemplo 18	2	2,2
Ejemplo 19	2	1,3
Ejemplo 20	1	2,1
Ejemplo 21	1	2,4
Ejemplo 22	1	1,3
Ejemplo 23	2	1,7
Ejemplo 24	1	2,4
Ejemplo 25	2	2,2
Ejemplo 26	1	0,44
Ejemplo 27	1	0,38
Ejemplo 28	4	11
Ejemplo 29	7	3,3

Prueba 3 Prueba de Ames

TA98 y TA100 de *Salmonella typhimurium* que son mutantes auxótrofos de histidina se tratan con una sustancia de prueba en ausencia o presencia de un sistema de activación metabólica durante 20 minutos a 37 °C con agitación y, después, la mezcla del tratamiento se extiende sobre una placa de agar y se incuba durante aproximadamente 48 horas a 37 °C. El número de colonias revertidas en cada placa se cuenta y se evalúa un potencial para inducir mutación génica de la sustancia de prueba. El resultado de la prueba, todos los compuestos de ejemplo de la presente invención eran negativos en la prueba de Ames.

Prueba 4 Medición del índice de cambio de los corpúsculos sanguíneos

Los fármacos experimentales se administraron por vía oral a ratas (LEW macho) una vez al día durante 14 días continuos. La muestra de sangre con heparina y EDA se recogieron a las 24 horas de la última administración y el número de corpúsculos de sangre diferencial se midieron mediante autohemocitómetro (Sysmex).

Tabla 2: Los resultados del índice de cambio de los corpúsculos de sangre después de administrar el compuesto a 4 mg/kg

Ejemplos	Tasa de disminución (%)	
	Plaquetas	Corpúsculos sanguíneos blancos
Ejemplo 1	18,3	43,7
Ejemplo 5	9,4	40,3
Ejemplo 6	24,3	72,2
Ejemplo 18	3,4	31,7
Ejemplo 19	14,2	38,1
Ejemplo 23	18,6	64,6
Ejemplo 25	6,2	63,1

Por tanto, la tasa de disminución de la plaqueta del compuesto de esta invención fue menor que la tasa de disminución del corpúsculo de glóbulos blancos de acuerdo con el efecto medicinal.

Como resultado de estos análisis se demostró que los compuestos de la presente invención tenían actividad inhibidora de HDAC y pocos efectos secundarios.

La composición farmacéutica de la presente invención que comprende inhibidor de la histona desacetilasa, tal como el compuesto (I), es útil como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades causadas por expresión génica anormal, tales como trastornos inflamatorios, diabetes, complicaciones diabéticas, talasemia homocigota, fibrosis, cirrosis, leucemia promielocítica aguda (LPA), infecciones por protozoos etc. Además, es útil como agente antitumoral, o inmunosupresor que evita un rechazo de trasplante de órganos y enfermedades autoinmunitarias, como se pone como ejemplo más adelante:

Reacciones de rechazo por trasplante de órganos o tejidos, tales como el corazón, el riñón, el hígado, la médula ósea, la piel, la córnea, los pulmones, el páncreas, el intestino delgado, las extremidades, los músculos, los nervios, los discos intervertebrales, la tráquea, el mioblasto, el cartílago, etc.; reacciones injerto contra huésped tras trasplante de médula ósea; enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes de tipo I etc.; e infecciones producidas por microorganismos patógenos (p. ej., **Aspergillus fumigatus**, **Fusarium oxysporum**, **Trichophyton asteroides**, etc.).

Además, las preparaciones farmacéuticas del inhibidor de la histona desacetilasa, tal como el compuesto (I), son útiles para la terapia o profilaxis de las enfermedades siguientes.

Enfermedades cutáneas inflamatorias o hiperproliferativas o manifestaciones cutáneas de enfermedades mediadas por el sistema inmunitario (p. ej., psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatitis eccematoide, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitidis, eritema, eosinofilia dérmica, lupus eritematoso, acné, alopecia areata etc.); enfermedades autoinmunitarias del ojo (p. ej., queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis asociada con la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, queratitis cónica, distrofia epitelial corneana, queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmología de Grave, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, queratoconjuntivitis seca (ojo seco), flictenula, iridociclitis, sarcoidosis, oftalmopatía endocrina etc.); enfermedades obstructivas respiratorias reversibles (asma (p.ej., asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma al polvo, etc.), en particular asma crónica o inveterada (p. ej., asma tardía, hiperrespuesta de las vías aéreas etc.), bronquitis etc.); inflamación mucosa o vascular (p. ej., úlcera gástrica, lesión vascular isquémica o trombótica, enfermedades intestinales isquémicas, enteritis, enterocolitis necrotizante, daños intestinales asociados con quemaduras térmicas, enfermedades mediadas por el leucotrienos B4 etc.); inflamaciones intestinales/alergias (p. ej., enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa etc.); enfermedades alérgicas relacionadas con alimentos con manifestación sintomática remota del tracto gastrointestinal

- (p. ej., migraña, rinitis, eccema etc.);
 enfermedades renales (p. ej., nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, nefropatía diabética etc.);
 enfermedades nerviosas (p. ej., miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, neuritis múltiple, neuritis solitaria, infarto cerebral, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), radiculopatía etc.);
 5 enfermedades isquémicas cerebrales (p. ej., lesión cerebral, hemorragia cerebral (p. ej., hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral etc.), trombosis cerebral, embolia cerebral, parada cardíaca, ictus, ataque isquémico transitorio (TIA), encefalopatía hipertensa etc.);
 10 enfermedades endocrinas (p. ej., hipertiroidismo, enfermedad de Basedow etc.);
 enfermedades hemáticas (p. ej., aplasia pura de glóbulos rojos, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmunitaria, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia etc.);
 enfermedades óseas (p. ej., osteoporosis, etc.);
 15 enfermedades respiratorias (p. ej., sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática etc.);
 enfermedades cutáneas (p. ej., dermatomiositis, leucoderma vulgar, ictiosis vulgar, fotosensibilidad, linfoma cutáneo de células T, etc.);
 enfermedades circulatorias (p. ej., arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, miocardosis, etc.);
 20 enfermedades del colágeno (p. ej., esclerodermia, granuloma de Wegener, síndrome de Sjogren etc.);
 adiposis;
 fascitis eosinófila;
 Enfermedades periodontales (p. ej., daños en la encía, periodontio, hueso alveolar o sustancia ósea del diente etc.);
 síndrome nefrótico (p. ej., glomerulonefritis, etc.);
 25 alopecia de patrón masculino, alopecia senil;
 distrofia muscular;
 pioderma y síndrome de Sezary;
 Enfermedades asociadas con anomalías cromosómicas (p. ej., síndrome de Down etc.);
 enfermedad de Addison;
 30 enfermedades mediadas por oxígeno activo (p. ej., lesión orgánica [p. ej., trastornos orgánicos de la circulación isquémica (p. ej., corazón, hígado, riñón, tracto digestivo etc.) asociadas con la conservación, transplante, enfermedades isquémicas (p. ej., trombosis, infarto de miocardio etc.), etc.);
 enfermedades intestinales (p. ej., shock endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis inducida por fármacos o radiación etc.);
 35 enfermedades renales (p. ej., insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica etc.);
 enfermedades pulmonares (p. ej., toxicosis causada por oxígeno pulmonar o fármacos (p. ej., paracort, bleomicina etc.), cáncer pulmonar, enfisema pulmonar etc.);
 enfermedades oculares (p. ej., cataratas, enfermedad por almacenamiento de hierro (siderosis bulbi), retinitis, pigmentosa, placas seniles, cicatrización vítrea, quemaduras corneales por álcali etc.);
 40 dermatitis (p.ej. eritema multiforme, dermatitis ampullosa lineal por inmunoglobulina A dermatitis de cemento etc.); y
 otras enfermedades (p. ej., gingivitis, periodontitis, sepsis, pancreatitis, enfermedades causadas por contaminación ambiental (p. ej., contaminación del aire etc.), envejecimiento, carcinógeno, metástasis del carcinoma, hipobaropatía, etc.);
 enfermedades causadas por la liberación de histamina o la liberación de leucotrienos C4; restenosis de la arteria
 45 coronaria tras angioplastia y prevención de adherencias posquirúrgicas; enfermedades autoinmunitarias y afecciones inflamatorias (p. ej., edema mucoso primario, gastritis atrófica autoinmunitaria, menopausa precoz, esterilidad masculina, diabetes juvenil, pénfigo vulgar, penfigoide, oftalmítis simpática, uveítis inducida por lentillas, leucopenia, hepatitis crónica activa, cirrosis idiopática, lúpus eritematoso discoide, orquitis autoinmunitaria, artritis (p. ej., artritis deformante etc.), policondritis, etc.);
 50 infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), SIDA;
 conjuntivitis alérgica, cicatriz hipertrófica, queloides por traumatismo, quemaduras o cirugía, hiperplasia íntima vascular etc.
- Además, como agente antiproliferativo, el inhibidor de HDAC puede tener el potencial en el tratamiento de la
 55 enfermedad de las arterias coronarias, en particular en la prevención de la restenosis en pacientes sometidos a angiografía coronaria transluminal percutánea (PTCA).
- Por tanto, la composición farmacéutica de la presente invención es útil para la terapia y profilaxis de enfermedades
 60 hepáticas (p. ej., enfermedades inmunoigénicas (p. ej., enfermedades hepáticas autoinmunitarias crónicas, tales como enfermedades hepáticas autoinmunitarias, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante etc.), resección hepática parcial, necrosis hepática aguda (p. ej., necrosis causada por toxinas, hepatitis vírica, shock, anoxia etc.), hepatitis B, hepatitis noAñoB, hepatocirrosis, insuficiencia hepática (p.ej., hepatitis fulminante, hepatitis de inicio tardío, insuficiencia hepática "aguda en crónica" (insuficiencia hepática aguda en enfermedades hepáticas crónicas, etc.), etc.), etc.).
 65 La composición farmacéutica de la presente invención se puede usar en forma de preparación farmacéutica, por ejemplo en una forma sólida, semisólida o líquida, que contiene el inhibidor de la histona desacetilasa, tal como el

compuesto (I), como principio activo en mezcla con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para administraciones externas, enterales o parenterales. El ingrediente activo puede mezclarse con, por ejemplo, los portadores habituales farmacéuticamente no tóxicos para comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones, inyecciones, pomadas, linimentos, gotas oculares, loción, gel, crema y cualquier otra forma adecuada para usar.

Los vehículos que se pueden usar para la presente invención incluyen agua, glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea y otros portadores adecuados para usar en la fabricación de preparaciones en forma sólida, semisólida o licuada. Además, se pueden usar agentes auxiliares estabilizantes, espesantes, solubilizantes y colorantes y perfumes.

Para aplicar la composición al ser humano, es preferible aplicarla mediante administración intravenosa, intramuscular, tópica u oral, o mediante stent vascular impregnado con el compuesto (I). Aunque la dosificación de la cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de la histona desacetilasa, tal como el compuesto (I), varíe y también depende de la edad y la afección de cada paciente individual que se va a tratar, cuando un paciente individual se va a tratar, generalmente se administra para tratamiento, en el caso de la administración intravenosa, una dosis diaria de 0,01-1,0 mg del inhibidor de la histona desacetilasa, tal como el compuesto (I), por kg de peso del ser humano, en el caso de administración intramuscular, una dosis diaria de 0,1-1,0 mg del inhibidor de la histona desacetilasa, tal como el compuesto (I), por kg de peso del ser humano y en el caso de administración oral, tal como el compuesto (I), por kg de peso del ser humano.

Durante la preparación de las formas de administración farmacéutica mencionadas anteriormente, el compuesto (I) o una sal del mismo también se puede combinar junto con otras sustancias inmunosupresoras, por ejemplo rapamicina, ácido micofenólico, ciclosporina A, tacrolimus o sodio brequinar.

En lo sucesivo en el presente documento, en cada Preparación y Ejemplos para preparar el compuesto (I) de la presente invención se explican con más detalle.

30 Preparación 1

A un ácido (3-fluorofenil)acético (5 g) y N,O-dimetilhidroxilamina clorhidrato (3,48 g) y HOBt (4,82 g) y WSCD-HCl (6,84g) en DMF (50 ml) se añadió Et₃N (9,5 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas, se añadió agua y se extrajo con AcoEt. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄, se evaporó al vacío para dar 2- (3-fluorofenil)-N-metoxi-N-metilacetamida (3,92 g) como un aceite. ESI-EM; 198 (M+H)⁺

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al de la Preparación 1.

40 Preparación 2

2- (2-fluorofenil)-N-metoxi-N-metilacetamida

ESI-EM; 198 (M+H)⁺

45 Preparación 3

2- (2,4-difluorofenil)-N-metoxi-N-metilacetamida

50 ESI-EM; 216 (M+H)⁺

Preparación 4

2- (2,6-difluorofenil)-N-metoxi-N-metilacetamida

55 ESI-EM; 216 (M+H)⁺

Preparación 5

60 N-metoxi-N-metil-2-(2-tienil)acetamida
ESI-EM; 186 (M+H)⁺

Preparación 6

2- (3,4-difluorofenil)-N-metoxi-N-metilacetamida

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ):
3,11 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,76 (2H, s), 7,06 – 7,09 (1H, m), 7,27 – 7,38 (2H, m)

Preparación 7

- 10 A una solución enfriada de (3-fluorofenil)-N-metoxi-N-metilacetamida (613 mg) en de THF (10 ml a -40 °C) se añadió, gota a gota, una solución de DIBAL 0,99M de hexano (3,14 ml) a -20 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 0,5 horas, se añadió HCl acuoso 1 N (20 ml) a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A la mezcla se añadió IPE. La capa orgánica se lavó con HCl acuoso 1N (20 ml) y se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. A una solución del residuo y (2E)-3-[5-[(3R)-3-pirrolidinilamino]-2-pirazinil]acrilato de metilo, diclorhidrato (500 mg) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió NaBH (OAc)₃ y DIEA. La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y se añadió NaHCO₃ acuoso y CH₂Cl₂. Después de agitar durante 0,5 horas, la capa orgánica se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de CHCl₃-MeOH (20:1). Las fracciones deseadas se recogieron y evaporaron al vacío, para dar (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-acrilato de metilo (242 mg) como un sólido,

- 20 ESI-EM; 371 (M+H)⁺

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al de la Preparación 7.

25 Preparación 8

(2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-acrilato de metilo

- 30 ESI-EM; 389 (M+H)⁺

Preparación 9

(2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(2,6-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-acrilato de metilo

- 35 ESI-EM; 389 (M+H)⁺

Preparación 10

(2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(2-tienil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-acrilato de metilo

- 40 ESI-EM; 359 (M+H)⁺

Preparación 11

- 45 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-acrilato de metilo

ESI-EM; 389 (M+H)⁺

Preparación 12

- 50 (2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]-acrilato de metilo

ESI-EM; 385 (M+H)⁺

55 Preparación 13

(2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]-acrilato de metilo

- 60 ESI-EM; 385 (M+H)⁺

Preparación 14

(2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]-acrilato de metilo

- 65 ESI-EM; 403 (M+H)⁺

Preparación 15

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-acrilato de metilo

5 ESI-EM; 403 (M+H)+

Preparación 16

10 Una mezcla de (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-acrilato de metilo (235 mg) y NaOH acuoso 1N (1,3 ml) en MeOH (4,7 ml) se calentó a 50 °C durante 3 horas. Después de enfriar a la solución se añadió HCl 1N (1,37 ml). La mezcla se evaporó y sometió a azeotropismo con dioxanos y tolueno, para dar ácido (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-acrilílico (226 mg) bruto.

15 ESI-EM; 357 (M+H)+

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al de la Preparación 16.

Preparación 17

20 Ácido (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-acrilílico

ESI-EM; 375 (M+H)+

Preparación 18

25 Ácido (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2,6-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-acrilílico

ESI-EM; 375 (M+H)+

Preparación 19

30 Ácido (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-tiernil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-acrilílico

35 ESI-EM; 345 (M+H)+

Preparación 20

40 Ácido (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-acrilílico

ESI-EM; 375 (M+H)+

Preparación 21

45 Ácido (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-acrilílico

ESI-EM; 371 (M+H)+

Preparación 22

50 Ácido (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-acrilílico

ESI-EM; 371 (M+H)+

Preparación 23

55 Ácido (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-acrilílico

ESI-EM; 389 (M+H)+

Preparación 24

60 Ácido (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-acrilílico

65 ESI-EM; 389 (M+H)+

Preparación 25

Una mezcla de ácido (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil-acrílico (226 mg) y 2-(aminooxi) tetrahydro-2H-pirano y WSCD-HCl se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió CH₂Cl₂. La capa CH₂Cl₂ se lavó con agua y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de CHCl₃-MeOH (10: 1) para dar (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida (160 mg) en forma de un sólido,

ESI-EM; 456 (M+H)⁺

10

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al de la Preparación 25.

Preparación 26

15 (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida

ESI-EM; 474 (M+H)⁺

Preparación 27

20

(2E)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-tienil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]acrilamida

ESI-EM; 444 (M+H)⁺

Preparación 28

25 (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2,6-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida

ESI-EM; 474' (M+H)⁺

30

Preparación 29

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida

35 ESI-EM; 474 (M+H)⁺

Preparación 30

40 (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida

ESI-EM; 470 (M+H)⁺

Preparación 31

45 (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida

ESI-EM; 470 (M+H)⁺

Preparación 32

50

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida

ESI-EM; 488 (M+H)⁺

Preparación 33

55 (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida

ESI-EM; 488 (M+H)⁺

60

Preparación 34

A una suspensión de (2E)-3-[5-[(3R)-3-pirrolidinilamino]-2-pirazinil]acrilato de metilo, diclorhidrato (240 mg) en CH₂Cl₂ (2,4 ml) se añadió DIEA (260 µl), 2-(dimetilamino)benzaldehído (122,6 mg) y triacetoxiborohidruro sódico (319 mg), que se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Al resultante se añadió NaHCO₃ acuoso saturado, que se agitó durante 20 minutos. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó

65

sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se lavó con hexano para dar ((2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(dimetilamino)bencil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil] acrilato (242 mg) como un polvo beige.

ESI-EM; 382 (M+H)⁺

5

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al de la Preparación 34.

Preparación 35

10 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -(4-fluoro-3-metoxibencil)-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-acrilato de metilo

ESI-EM; 387 (M+H)⁺

Preparación 36

15

(2E)-3- (5-[[(3R)-1- (ciclopentilmetil)-3-pirrolidinil] amino]-2-pirazinil)-acrilato de metilo

ESI-EM; 331 (M+H)⁺

20 Preparación 37

(2E)-3- (5-[[(3R)-1-[[1- (hidroximetil)ciclohexil] metil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil)acrilato de metilo

ESI-EM; 375 (M+H)⁺

25

Preparación 38

(2E)-3-[5- ((3R)-1 -(5-fluoro-2-metoxibencil)-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-acrilato de metilo

30 ESI-EM; 387 (M+H)⁺

Preparación 39

35 A una solución de (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2-(dimetilamino)bencil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-acrilato de metilo (235 mg) en MeOH (1,9 ml) se añadió NaOH acuoso 1N. (1,2 ml), que se agitó a 55°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió HCl acuoso 1N. (1,2 ml) y se evaporó al vacío para dar el ácido (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2-(dimetilamino)bencil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-acrílico como un sólido marrón (310 mg). Este material se usó en la reacción siguiente sin purificar.

40 ESI-EM; 368 (M+H)⁺

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al de la Preparación 39.

Preparación 40

45

Ácido (2E)-3-[5- ((3R)-1 -(4-fluoro-3-metoxibencil)-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-acrílico

ESI-EM; 373 (M+H)⁺

50 Preparación 41

Ácido (2E)-3- (5-[[(3R)-1- (ciclopentilmetil)-3-pirrolidinil] amino]-2-pirazinil)-acrílico

ESI-EM; 317 (M+H)⁺

55

Preparación 42

Ácido (2E)-3- (5-[[(3R)-1-[[1- (hidroximetil)ciclohexil] metil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil)acrílico

60 ESI-EM; 361 (M+H)⁺

Preparación 43

65 Ácido (2E)-3-(5-[[(3R)-1- (7-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil) acrílico

ESI-EM; 345 (M+H)⁺

Preparación 44

Ácido (2E)-3-[5- ((3R)-1 -(5-fluoro-2-metoxibencil)-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil)-acrílico

5 ESI-EM; 373 (M+H)+

Preparación 45

10 A una mezcla de ácido (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2-(dimetilamino)bencil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil)-acrílico (311 mg), O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (108 mg) y HOST (125 mg) en DMF (2,4 ml) se añadió WSCD (164 µl), que se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadió NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2-(dimetilamino)bencil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida (195 mg) en forma de un amorfo amarillo.

15

ESI-EM; 467 (M+H)+

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al de la Preparación 45.

20

Preparación 46

(2E)-3- (5-[(3R)-1- (4-fluoro-3-metoxibencil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil)-N- (tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) acrilamida

25

ESI-EM; 472 (M+H)+

Preparación 47

(2E)-3- (5-[(3R)-1- (ciclopentilmetil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil)-N- (tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) acrilamida

30

ESI-EM; 416 (M+H)+

Preparación 48

(2E)-3- (5-[(3R)-1-(hidroximetil)ciclohexil]metil]-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil)-N- (tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) acrilamida

35

ESI-EM; 460 (M+H)+

40

Preparación 49

(2E)-3-(5-[(3R)-1- (7-oxabicyclo[2.2.1]]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida

45

ESI-EM; 444 (M+H)+

Preparación 50

(2E)-3- (5-[(3R)-1- (5-fluoro-2-metoxibencil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil)-N- (tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) acrilamida

50

ESI-EM; 472 (M+H)+

Preparación 51

A una solución de [(3R)-1- (7-oxabicyclo[2.2.1]]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]carbamato de terc-butilo (377 mg) en AcOEt (3,8 ml) se añadió HCl-AcOEt 4N (3,2 ml), que se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se secó para dar (3R)-1- (7-oxabicyclo[2.2.1]]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinamina clorhidrato (370 mg) como un amorfo naranja,

60

ESI-EM; 197 (M+H)+

Preparación 52

A una mezcla de (2E)-3-(5-cloropirazin-1-il)acrilato (242,8mg) en DMA (1M9 ml) se añadió (3R)-1- (7-oxabicyclo

65

[2.2.1]hept-1-ilmetil]pirrolidin-3-amina diclorhidrato (370 mg) y Et3N (796 µl), que se agitó a 100 °C durante 24 horas. Al resultante se añadió H₂O, que se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, para dar Ácido (2E)-3-(5-[(3R)-1-(7-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil) acrílico 2E)-3-(5-[(3R)-1-(7-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil)acrilato de etilo (425 mg) como un sólido marrón.

ESI-EM; 373 (M+H)⁺

10 Preparación 53

A una solución de 4-metilciclohexanol (1,88g) en CH₂Cl₂ (37,6 ml) se añadió N-yodosuccinimida (4,5 g) en atmósfera de nitrógeno, que se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El resultante se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso, H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar 1-(yodometil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano (1,5 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, δ) 1,60 - 1,81 (6H, m), 1,85 - 1,97 (2H, m), 3,55 (2H, s), 4,65 (1H, t, J = 5,2 Hz).

20 Preparación 54

La mezcla de (3R)-3-pirrolidinilcarbamato de terc-butilo (500 mg), 1-(yodometil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano (639 mg) y K₂CO₃ (742 mg) en DMF (5 ml) se agitó a 75 °C durante 32 horas. Al resultante se añadió H₂O, se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, para dar [(3R)-1-(7-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]carbamato de terc-butilo (416 mg) como un aceite naranja.

ESI-EM; 297 (M+H)⁺

30 Preparación 55

Una mezcla de 1-naftaldehído (143 µl), (2E)-3-[5-[(3R)-3-pirrolidinilamino]-2-pirazinil]acrilato de metilo, diclorhidrato (260 mg) y DIEA (282 µl) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió triacetoxiborohidruro (515 mg) y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron agua y cloroformo y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo dos veces con cloroformo y las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, para dar Ácido (2E)-3-(5-[(3R)-1-(1-naftilmetil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil) acrílico 2E)-3-(5-[(3R)-1-(7-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil)acrilato de metilo (480 mg).

ESI-EM; 389 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 8 1,65 - 1,75 (1H, m), 2,32 - 2,51 (2H, m), 2,68 - 2,78 (2H, m), 2,98 (1H, dt, J = 4, 8,7 Hz), 3,79 (3H, s), 4,05 (1H, d, J = 13 Hz), 4,12 (1H, d, J = 13 Hz), 4,44 - 4,52 (1H, m), 5,27 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,67 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,339, -7,58 (5H, m), 7,56 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,77 - 7,9 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,02 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al de la Preparación 55.

50 Preparación 56

(2E)-3-[5-[(3R)-1-[2-(1-naftil)etil]-3-pirrolidinil]amino]-2-pirazinil]-acrilato de metilo

ESI-EM; 403 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 1,72 - 1,82 (1H, m), 2,37 - 2,50 (2H, m), 2,71 - 2,77 (1H, m), 2,81 - 2,93 (2H, m), 3,08 - 3,14 (1H, m), 3,31 (2H, t, J = 8,2 Hz), 3,80 (3H, s), 4,48 - 4,56 (1H, m), 5,35 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,70 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,36 - 7,42 (2H, m), 7,46 - 7,54 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 7,8 and 1,6 Hz), 7,89 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,04 - 8,07 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 1,2 Hz).

60 Preparación 57

(2E)-3-(5-[(3R)-1-(1-naftilmetil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) acrilamida

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 1,50 - 1,94 (7H, m), 2,34 - 2,6 (2H, m), 2,75 - 2,85 (2H, m), 3 - 3,13 (2H, m), 3,61 - 3,7 (1H, m), 3,96 (1H, t, J = 8,2 Hz), 4,12 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,19 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,48 - 4,57 (1H, m), 5,99 (1H, br, s), 7,4 - 7,64 (6H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,82 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 8,6 Hz), ESI - MS; 474 (M+H)⁺.

Preparación 58

Una mezcla de ((2E)-3- (5-cloro-2-pirazinil)acrilato de metilo (10,00 g), (3R)-3-amino-1-pirrolidincarboxilato de terc-butilo (14,01 g) y fosfato potásico (21,30 g) en DMA (25 ml) se agitó a 90-95 °C durante 6 horas en atmósfera de nitrógeno. Tras la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt. A la capa orgánica se añadió agua y la mezcla se ajustó hasta un pH 8 con HCL acuoso 1N, se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante gel de sílice (chromatorex NH) (hexano:AcOEt 60: 40 v/v), para dar ácido (3R)-3- ({5-[(1 E)-3-metoxi -3-oxo-1-propen-1-il]-2-pirazinil}amino)-1-pirrolidincarboxilato de terc-butilo en forma de un sólido (10,64 g).

P.f.: 138 -140°C

IR (KBr): 3319, 1718, 1676, 1635, 1591, 1525 cm⁻¹

ESI-EM; 719 (2M+Na) +, 371 (M+Na)+

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,47 (9H, s), 3,80 (3H, s), 6,71 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,95 (1H, s), 8,08 (1H, s)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al de la Preparación 58.

Preparación 59

(3R)-3- ({5-[(1 E)-3-metoxi -3-oxo-1-propen-1-il]-2-pirazinil}amino)-1-pirrolidincarboxilato de terc-butilo

P.f.: 153 -155°C

IR (KBr): 3342, 1695, 1631, 1593, 1.531 cm⁻¹

ESI-EM; 747 (2M+Na)+, 385 (M+Na)+ ESI-EM; 361 (M-H) RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 3,70 (3H, s) ; 6,53 (1H, d, J= 15,49 Hz), 7,58 (1H, d, J= 15,49 Hz), 7,71 (1H, d, J= 6,86 Hz), 8,04 (1H, s), 8,25 (1H, s)

Preparación 60

En enfriamiento con hielo, a una mezcla de ácido (2-clorofenil)acético (3,41 g) y WSCD (2,05 g) se añadió n,O-dimetilhidroxilamina clorhidrato (3,42 g) en diclorometano (30 ml). La mezcla se agitó a 0-10 °C durante una hora y a 20-25 °C durante 20 horas, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un residuo.

El residuo se purificó mediante gel de sílice (chromatorex NH) (hexano:AcOEt 50: 50 v/v) para dar 2- (2-fluorofenil)-N-metoxi-N-metilacetamida como un aceite (3,99 g).

ESI-EM; 238 y 236 (M+Na)+, 216 y 214 (M+H)+

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 3,23 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,92 (2H, s), 7,18 – 7,41 (4H, m)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al de la Preparación 60.

Preparación 61

N-metoxi-2- (4-metoxifenil)-N-metilacetamida ESI-EM; 232 (M+Na) +, 210 (M+H) +

RMN ¹H (CDCl₃, δ) : 3,9 (3H, s), 3,62 (3H,s), 3,71 (2H,s), 3,79 (3H, s), 6,82 - 6,88 (2H, m), 7,18 - 7,25 (2H, m).

Preparación 62

2- (4-clorofenil)-N-metoxi-N-metilacetamida p.f.: 47 -49°C

IR (KBr): 1672 cm⁻¹

ESI-EM; 238 y 236 (M+Na)+, 216 y 214 (M+H)+

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 3,19 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,74 (2H, s), 7,09 – 7,31 (4H, m)

Preparación 63

2- (4-bromofenil)-N-metoxi-N-metilacetamida p.f.: 64-66°C.

IR (KBr): 1.670 cm⁻¹

ESI-EM; 282 y 280 (M+Na)+, 260 y 258 (M+H)+

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 3,19 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,72 (2H, s), 7,14 – 7,22 (2H, m), 7,40-7,47 (2H, m)

Preparación 64

A una suspensión de (R)-3-Boc-aminopiperidina (1,01 g), 3-fenilpropanal (817 mg) y DIEA (1,31 g) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,15 g), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5

horas. Al resultante se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, para dar [(3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidinil]carbamato de terc-butilo (1,47g) como un cristal blanco.

5 P.f.: 73-74,5°C
IR (KBr): 3361, 1684, 1531 cm⁻¹ ESI-MS; 341 (M+Na)⁺, 319 (M+H)⁺ ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1,49 (9H, s), 7,14-7,33 (5H, m)

10 Preparación 65

A una solución de 40 (3R)-3-({5-[(1 E)-3-metoxi -3-oxo-1-propen-1-il]-2-pirazinil}amino)-1-pirrolidincarboxilato (10,50 g) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se añadió HCl 4N en dioxano (100 ml) y la mezcla se agitó a 20-25 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno para dar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración, para dar (2E)-3-{5-[(3R)-3-pirrolidinilamino] -2-pirazinil}acrilato de metilo, diclorhidrato (9,73 g).

ESI-EM; 249 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,92 - 2,06 (1H, m), 2,05 - 2,29 (1H, m), 3,06 - 3,50 (4H, m), 3,71 (3H, s), 4,43 - 4,52 (1H, m), 6,57 (1H, d, J= 15,53 Hz), 7,60 (1H, d, J= 15,53 Hz), 8,11 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,47 (1H, br,s), 9,59 (1H, br,s).

20 Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al de la Preparación 65.

Preparación 66

25 (2E)-3- (5-{[(3R)-3-piperidinilamino]-2-pirazinil}-acrilato de metilo diclorhidrato

ESI-EM; 263 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,50 - 1,96 (4H, m), 2,70 - 3,60 (4H, m), 3,71 (3H, s), 4,10 - 4,25 (1H, m), 6,56 (1H, d, J= 15,53 Hz), 7,60 (1H, d, J= 15,53 Hz), 8,10 (1H, s), 8,20 (1H, br,s), 8,28 (1H, s), 9,35 (1H, br,s)

30 Preparación 67

A una solución de [(3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidinil]carbamato de terc-butilo (880mg) en AcOEt (1,3 ml) se añadió HCl-AcOEt 4N (8,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó. Se añadió diclorometano (10 ml) y bicarbonato sódico saturado (15 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó al vacío, para dar (3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidinamina (586 mg) en forma de un aceite amarillo.

ESI-EM; 241 (M+Na)⁺, 219 (M+H)⁺

40 RMN ¹H (CDCl₃, δ): 1,05 - 2,90 (15H, m), 7,02 - 7,32 (5H, m)

Preparación 68

A una mezcla de (2E)-3- (5-cloropirazin-2-il)acrilato de metilo (300 mg) en OMA (1,9 ml) se añadió (3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidinamina (495 mg) y fosfato potásico (642 mg).. La mezcla de reacción se agitó a 90-95 °C durante 2 horas. Al resultante se añadió H₂O (7,5 ml), y el pH se ajustó hasta 8,0 con HCl ac. 1N, y la mezcla se extrajo dos veces con AcOEt (3 ml, dos veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice y las fracciones purificadas se evaporaron. Al residuo se añadió acetona e IPE. El sólido resultante se recogió mediante filtración, para dar (2E)-3-{5-[(3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidionil]}amino -2-pirazinil}acrilato de metilo, (202mg), como un sólido amarillo claro.

P.f.: 122 -123,5°C

IR (KBr): 3230, 2939, 1714, 1637, 1595, 1527 cm⁻¹

55 ESI-EM; 403 (M+Na)⁺, 381 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃, δ): 1,50 - 2,70 (14H, m), 3,79 (3H, s), 4,10 - 4,20 (1H, m), 5,60 (1H, br,s), 6,68 (1H, d, J= 15,54 Hz), 7,14 - 7,34 (5H, m), 7,58 (1H, d, J= 15,54 Hz), 7,92 (1H, s), 8,04 (1H, s)

Preparación 69

A una suspensión de (2E)-3-{5-[(3R)-3-pirrolidinilamino]-2-pirazinil}acrilato de metilo (335 mg) en diclorometano (5 ml) se añadió DIEA (870 µl), 3-metilpropanal (157 µl) y triacetoxiborohidruro sódico (424 mg), y la mezcla de reacción agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Al resultante se añadió NaHCO₃ acuoso saturado, que se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó en acetona e IPE, para dar (2E)-3-{5-[(3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidionil]}amino -2-pirazinil}acrilato de metilo, (183 mg), como un cristal de color amarillo claro. El

filtrado se evaporó y el residuo se pasó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:AcOEt=25:75), para dar 84 mg del producto. P.f.: 122-123,5°C IR (KBr): 3230, 2939,1714,1637,1595,1527 cm⁻¹ ESI-EM; 403 (M+Na)⁺, 381 (M+H)⁺ RMN ¹H- (CDCl₃,δ)

5 : 1,50-2,70 (14H, m), 3,79 (3H, s), 4,0-4,20 (1H, m), 5,60 (1H, br,s), 6,68 (1H, d, J= 15,54 Hz), 7,14-7,34 (5H, m), 7,58 (1H, d, J= 15,54 Hz), 7,92 (1H, s), 8,04 (1H, s)

Preparación 70

10 A una solución de (2E)-3-[5- ((3R)-1 -(3-fenilpropil)-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]-acrilato de metilo (365 mg) en MeOH (7,2 ml) se añadió NaOH acuoso 1N. (2,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50-55°C durante 3 horas. Se añadió HCl acuoso 1N (1,5 ml) y la mezcla se evaporó al vacío y se co-evaporó con dioxanos, dioxanos-tolueno y tolueno, para dar un ácido (2E)-3-[5- ((3R)-1 -(3-fenilpropil)-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]-acrílico como un sólido amarillo (365 mg).

15 ESI-EM; 367 (M+H)⁺
RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ):6,45 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,13 - 7,28 (5H, m), 7,47 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,63 (1H, d, J= 7,60 Hz), 8,03 (1H, s), 8,18 (1H, s).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al de la Preparación 70.

20

Preparación 71

Ácido (2 E)-3-[5- ((3 R)-1-[2- (2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-acrílico

25 ESI-EM; 397 y 395 (M+Na)⁺, 375 y 373 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ):1,60 - 1,72 (1H, m), 2,15 - 2,28 (1H, m), 2,45 - 2,94 (8H, m), 4,30 - 4,35 (1H, m), 6,46 (1H, d, J= 15,44 Hz), 7,21 - 7,30 (2H, m), 7,36 - 7,42 (2H, m), 7,47 (1H, d, J= 15,44 Hz), 7,94 (1H, d, J= 6,40 Hz), 8,02 (1H, s), 8,19 (1H, s).

30

Preparación 72

Ácido (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (4-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-acrílico

35 ESI-EM; 397 y 395 (M+Na)⁺, 375 y 373 (M+H)⁺
RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,60 - 1,1,70 (1H, m), 2,13 - 2,25 (1H, m), 2,42 - 2,85 (8H, m), 4,25 - 4,37 (1H, m), 6,47 (1H, d, J= 15,48 Hz), 7,22 - 7,35 (4H, m), 7,45 (1H, d, J= 15,48 Hz), 7,95 (1H, d, J= 6,48 Hz), 8,02 (1H, s), 8,17 (1H, s)

Preparación 73

40

Ácido (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (4-metoxifenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-acrílico

ESI-EM; 369 (M+H)⁺

45 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,60 - 1,70 (1H, m), 2,15 - 2,25 (1H, m), 2,45 - 2,86 (8H, m), 3,71 (3H, s), 4,28 - 4,35 (1H, m), 6,47 (1H, d, J= 15,50 Hz), 6,81 - 6,85 (2H, m), 7,11 - 7,15 (2H, m), 7,46 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,97 (1H, d, J= 6,67 Hz), 8,02 (1H, d), 8,18 (1H, d)

Preparación 74

50 Ácido (2 E)-3-[5- ((3 R)-1-[2- (4-bromofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-acrílico

ESI-EM; 441 y 439 (M+Na)⁺, 419 y 417 (M+H)⁺

55 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,60 - 1,70 (1H, m), 2,15 - 2,25 (1H, m), 2,45 - 2,86 (8H, m), 3,71 (3H, s), 4,28 - 4,35 (1H, m), 6,47 (1H, d, J= 15,50 Hz), 6,81 - 6,85 (2H, m), 7,11 - 7,15 (2H, m), 7,46 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,97 (1H, d, J= 6,67 Hz), 8,02 (1H, d), 8,18 (1H, d)

Preparación 75

60 Ácido (2E)-3- (5-[[(3R)-1- (ciclopentiletil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil]-acrílico

ESI-EM; 369 (M+K)⁺, 353 (M+Na)⁺, 331 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 6,46 (1H, d, J= 15,4 Hz), 7,44 (1H, d, J= 15,48 Hz), 7,91 (1H, d, J= 6,68 Hz), 8,00 (1H, s), 8,17 (1H, s)

65 Preparación 76

Ácido (2E)-3- (5-[(3R)-1- (ciclohexiletil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil)-acrílico

ESI-EM; 383 (M+K) +367 (M+Na) +, 345 (M+H) +

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ):

5 6,46 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,47 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,97 (1H, d, J= 6,32 Hz), 8,02 (1H, s), 8,18 (1H, s)

Preparación 77

Ácido (2E)-3- (5-[(3R)-1- (ciclopentiletil)-3-piperidinil] amino)-2-pirazinil)-acrílico

10

ESI-EM; 3,83 (M+K) +367 (M+Na) +, 345 (M+H) +

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 6,46 (1H, d, J= 15,48 Hz), 7,43 (1H, d, J= 15,48 Hz), 7,63 (1H, d, J= 7,60 Hz), 8,03 (1H, s), 8,16 (1H, s)

15 Preparación 78

Ácido (2E)-3- (5-[(3R)-1- (ciclohexiletil)-3-piperidinil] amino)-2-pirazinil)-acrílico

ESI-EM; 397 (M+K) +381 (M+Na) +, 359 (M+H) +

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 6,45 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,43 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,56 (1H, d, J= 7,72 Hz), 8,01 (1H, s), 8,16 (1H, s)

Preparación 79

25 Ácido (2E)-3-[5- ({ [(3R)-1 -(2-metil-2-fenilpropil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-acrílico

ESI-EM; 399 (M+Na) +, 367 (M+H) +

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,29 (6H, s), 6,45 (1H, d, J= 15,46 Hz), 7,47 (1H, d, J= 15,46 Hz), 7,99 (1H, s), 8,14 (1H, s)

30 Preparación 80

Ácido (2E)-3-[5- ({ (3R)-1 -[2- (2-clorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-acrílico

ESI-EM; 411 y 409 (M+Na)+, 389 y 387 (M+H)+

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ): 6,46 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,16 - 7,41 (4H, m), 7,45 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,64 (1H, d, J= 7,72 Hz), 8,03 (1H, s), 8,18 (1H, s).

Preparación 81

40 Ácido (2E)-3-[5- ({ (3R)-1 -[2- (4-clorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-acrílico

ESI-EM; 411 y 409 (M+Na)+, 389 y 387 (M+H)+

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 6,45 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,23 - 7,33 (4H, m), 7,48 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,63 (1H, d, J= 7,58 Hz), 8,01 (1H, s), 8,18 (1H, s)

45

Preparación 82

Ácido (2E)-3- (5-[(3R)-1- (ciclohexilpropil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil)-acrílico

ESI-EM; 381 (M+Na) +, 359 (M+H) +

50 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 6,46 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,47 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,97 (1H, d, J= 6,56 Hz), 8,02 (1H, s), 8,18 (1H, s)

Preparación 83

55

A una mezcla de ácido (2E)-3-[5- ({ (3R)-1 -[3-fenilpropil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-acrílico (345 mg), O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (166 mg) y HOST en diclorometano (8,6 ml) se añadió WSCD (271 mg), que se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadió agua. La capa orgánica se extrajo y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice gel [chromatorexNH, 5g, hexano: AcOEt = 25:75) para dar (2E)-3-[5- ({ (3R)-1 -[2- (3-fenilpropil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida (277 mg) en forma de un sólido amarillo.

60

ESI-EM; 953 (2M+Na) +, 488 (M+Na)+, 466 (M+H)+

65 RMN ¹H (CDCl₃, δ): 0,81 - 0,88 (2H, m), 1,23 - 1,35 (2H, m), 1,50 - 2,10 (11H, m), 2,28 (2H, t, J= 7,24 Hz), 2,155 - 2,60 (3H, m), 2,80 - 2,85 (1H, m), 3,87 - 4,00 (2H, m), 4,90 (1H, s), 6,60 (1H, d, J= 15,20 Hz), 7,13 - 7,19 (3H, m),

7,23 - 7,28 (2H, m), 7,39 (1H, d, J= 15,20 Hz), 7,46 (1H, d, J= 7,44 Hz), 7,99 (1H, s), 8,11 (1H, s)

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al de la Preparación 83.

5 Preparación 84

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida

P.f.: 146 -148°C

10 ESI-EM; 967 and 965 (2M+Na) +, 496 and 494 (M+Na) +, 474 and 472 (M+H) +
 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 11,48 - 1,72 (7H, m), 2,18 - 2,29 (1H, m), 2,42 - 2,92 (8H, m), 3,50 - 3,58 (1H, m), 3,92 - 4,00 (1H, m), 4,28 - 4,36 (1H, m), 4,90 (1H, s), 6,60 (1H, d, J= 15,20 Hz), 7,21 - 7,29 (2H, m), 7,36 - 7,42 (3H, m), 7,78 (1H, d, J= 6,56 Hz), 7,98 (1H, s), 8,12 (1H, s), 11,18 (1H, s).

15 Preparación 85

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida

P.f.: 178 -180°C

20 ESI-EM; 967 and 965 (2M+Na) +, 496 and 494 (M+Na) +, 474 and 472 (M+H) +
 RMN ¹H ((DMSO-d₆, δ): 2,48 - 2,77 (1H, m), 2,14 - 2,25 (1H, m), 2,42 - 2,82 (8H, m), 3,50 - 3,57 (1H, m), 3,90 - 4,00 (1H, m),
 4,25 - 4,35 (1H, m), 4,90 (1H, s), 6,60 (1H, d, J= 15,22 Hz), 7,24 - 7,34 (4H,), 7,39 (1H, d, J= 15,22 Hz), 7,75 (1H, d, J= 6,60 Hz), 7,97 (1H, s), 8,11 (1H, s), 11,18 (1H, s)

25

Preparación 86

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida

P.f.: 167 -169°C

30 ESI-EM; 490 (M+Na) +, 468 (M+H) +
 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 2,48 - 2,77 (7H, m), 2,17 - 2,28 (1H, m), 2,42 - 2,84 (8H, m), 3,48 - 3,60 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,90 - 4,00 (1H, m), 4,25 - 4,36 (1H, m), 4,90 (1H, s), 6,60 (1H, d, J= 15,20 Hz), 6,80 - 6,85 (2H, m), 7,11 - 7,15 (2H, m), 7,39 (1H, d, J= 15,20 Hz), 7,76 (1H, d, J= 6,52 Hz), 7,98 (1H, s), 8,11 (1H, s), 11,18 (1H, s)

35

Preparación 87

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(4-bromofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida

P.f.: 183 -185°C

40 ESI-EM; 540 y 538 (M+Na)+, 518 y 516 (M+H)+
 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 2,48 - 2,77 (1H, m), 2,11 - 2,25 (1H, m), 2,40 - 2,85 (8H, m), 2,47 - 2,55 (1H, m), 2,88 - 4,00 (1H, m), 4,25 - 4,34 (1H, m), 4,90 (1H, s), 6,60 (1H, d, J= 15,22 Hz), 7,20 (2H, d, J= 8,26 Hz), 7,39 (1H, d, J= 15,22 Hz), 7,45 (2H, d, J= 8,26 Hz), 7,75 (1H, d, J= 6,28 Hz), 7,97 (1H, s), 8,11 (1H, s), 11,18 (1H, s).

45

Preparación 88

(2E)-3- (5-[(3R)-1- (2-ciclopentiletil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil)-N- (tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) acrilamida

50 ESI-EM; 468 (M+K) 452 (M+Na) +, 430 (M+H) +
 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 0,98 - 1,1,12 (2H, m), 1,38 - 1,82 (16H, m), 2,10 - 2,22 (1H, m), 2,28 - 2,45 (4H, m), 2,60 - 2,74 (2H, m), 3,50 - 3,54 (1H, m), 3,91 - 4,03 (1H, m), 4,23 - 4,32 (1H, m), 4,90 (1H, s), 6,60 (1H, d, J= 15,20 Hz), 7,38 (1H, d, J= 15,20 Hz), 7,75 (1H, d, J= 6,42 Hz), 7,97 (1H, s), 8,11 (1H, s), 11,18 (1H, s).

55 Preparación 89

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-ciclohexil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida

ESI-EM; 482 (M+K) 466 (M+Na) +, 444 (M+H) +

60 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 0,80 - 1,95 (2H, m), 1,05 - 1,38 (6H, m), 1,50 - 1,80 (1,2H, m), 2,10 - 2,24 (1H, m), 2,30 - 2,45 (4H, m), 2,50 - 2,75 (2H, m), 3,50 - 3,54 (1H, m), 3,98 - 4,00 (1H, m), 4,22 - 4,34 (1H, m), 4,89 (1H, s), 6,58 (1H, d, J= 15,26 Hz), 7,38 (1H, d, J= 15,28 Hz), 7,75 (1H, d, J= 6,36 Hz), 7,97 (1H, s), 8,11 (1H, s), 11,81 (1H, s)

Preparación 90

65

(2E)-3- (5-[(3R)-1- (2-ciclopentiletil)-3-piperidinil] amino)-2-pirazinil)-N- (tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) acrilamida

ESI-EM; 482 (M+K) 446 (M+Na) +, 444 (M+H) +
 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 0,95 - 2,30 (25H, m), 2,60 - 2,68 (1H, m), 2,80 - 2,90 (1H, m), 3,50 - 3,58 (1H, m), 3,85 - 4,00 (2H, m), 4,90 (1H, s), 6,59 (1H, d, J= 15,28 Hz), 7,38 (1H, d, J= 15,28 Hz), 7,44 (1H, d, J= 7,60 Hz), 7,98 (1H, s), 8,10 (1H, s), 11,18 (1H, s)

5

Preparación 91

(2E)-3- (-5-[(3R)-1- (2-ciclohexiletil)-3-piperidinil] amino)-2-pirazinil)-N- (tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) acrilamida

10 ESI-EM; 480 (M+Na) +, 458 (M+H) +
 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 0,80 - 0,90 (2H, m), 1,08 - 2,00 (23H, m), 2,25 - 2,30 (2H, m), 2,58 - 2,67 (1H, m), 2,84 - 2,89 (1H, m), 3,48 - 3,58 (1H, m), 3,85 - 4,00 (2H, m), 4,90 (1H, s), 6,59 (1H, d, J= 15,32 Hz), 7,38 (1H, d, J= 15,32 Hz), 7,44 (1H, d, J= 7,58 Hz), 7,98 (1H, s), 8,10 (1H, s), 11,17 (1H, s)

15 Preparación 92

(2E)-3- (5-[(3R)-1-(2-metil-2-fenilpropil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil)-N- (tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) acrilamida

20 ESI-EM; 466 (M+H)+
 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,5 - 2,7 (14H, m), 3,5 - 4,9 (4H, m), 6,59 (1H, d, J= 15,44 Hz), 7,1 - 7,4 (6H, m), 7,59 (1H, d, J= 6,60 Hz), 7,94 (1H, s), 8,06 (1H, s), 11,17 (1H, br,s)

Preparación 93

25 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (2-clorofenil)etil]-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida

ESI-EM; 510 y 508 (M+Na)+, 488 y 486 (M+H)+
 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 4,90 (1H, s), 6,60 (1H, d, J= 15,28 Hz), 7,22 - 7,41 (5H, m), 7,47 (1H, d, J= 7,56 Hz), 8,00 (1H, s), 8,12 (1H, s), 11,18 (1H, br,s)

30

Preparación 94

(2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (4-clorofenil)etil]-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida

35 ESI-EM; 510 y 508 (M+Na)+, 488 y 486 (M+H).+
 RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ): 4,90 (1H, s), 6,60 (1H, d, J= 15,26 Hz), 7,23 - 7,33 (4H, m), 7,39 (1H, d, J= 15,26 Hz), 7,45 (1H, d, J= 7,52 Hz), 7,98 (1H, s), 8,12 (1H, s), 11,17 (1H; br,s).

Preparación 95

40

(2E)-3- (5-[(3R)-1- (3-ciclohexiletil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil)-N- (tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) acrilamida

45 ESI-EM; 480 (M+Na) +, 458 (M+H) +
 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 0,81 - 0,85 (2H, m), 1,04 - 2,09 (20H, m), 2,12 - 2,72 (7H, m), 3,50 - 3,54 (1H, m), 3,94 - 3,97 (1H, m), 4,27 - 4,30 (1H, m), 4,90 (1H, s), 6,60 (1H, d, J= 15,20 Hz), 7,38 (1H, d, J= 15,20 Hz), 7,74 (1H, d, J= 6,48 Hz), 7,97 (1H, s), 8,11 (1H, s), 11,17 (1H, br,s).

Preparación 96

50 Una solución de DIBAL 1M de tolueno (1,65 ml) se añadió, gota a gota, a una solución de 2- (2-clorofenil)-N-metoxi-N-metilacetamida (320 mg) en THF (6 ml) a -40 °C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de añadir HCl acuoso 1 N (10 ml), la mezcla se agitó a 20-25 °C durante 30 minutos, se extrajo con IPE, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida para dar un residuo. A una solución del residuo en diclorometano (6 ml), se añadió (2E)-3-{5-[(3R)-3-pirrolidinilamino]-2-pirazinil}acrilato de metilo, diclorhidrato (322 mg), DIEA (0,35 ml) y triacetoxiborohidruro (424 mg) y la mezcla se agitó a 20-25 °C durante 3 horas. Tras la adición de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Una capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida para dar (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-acrilato de metilo.

60

P.f.: 113 -114,5°C

ESI-EM; 411 y 409 (M+Na)+, 389 y 387 (M+H)+
 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,60 - 1,70 (1H, m), 2,18 - 2,28 (1H, m), 2,45 - 2,92 (8H, m), 3,70 (3H, s), 4,31 - 4,35 (1H, m), 6,52 (1H, d, J= 15,52 Hz), 7,20 - 7,30 (2H, m), 7,36 - 7,42 (2H, m), 7,57 (1H, d, J= 15,52 Hz), 7,95 (1H, d, J= 6,64 Hz), 8,01 (1H, s), 8,23 (1H, s).

65

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al de la Preparación 96.

Preparación 97

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-acrilato de metilo

5 P.f.: 123 - 124,5°C

ESI-EM; 411 y 409 (M+Na)⁺, 389 y 387 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,58 - 2,69 (1H, m), 2,15 - 2,25 (1H, m), 2,40 - 2,85 (8H, m), 3,70 (3H, s), 4,28 - 4,35 (1H, m), 6,52 (1H, d, J= 15,52 Hz), 7,24 - 7,27 (2H, m), 7,30 - 7,34 (2H, m), 7,57 (1H, d), 7,93 (1H, d, J= 6,68 Hz), 8,00 (1H, s), 8,22 (1H, s).

10

Preparación 98

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-acrilato de metilo

15 P.f.: 138,5 - 140,5°C

ESI-EM; 405 (M+Na)⁺, 383 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,60 - 1,70 (1H, m), 2,15 - 2,25 (1H, m), 2,40 - 2,80 (8H, m), 3,70 (3H, s), 3,71 (3H, s), 4,25 - 4,35 (1H, m), 6,52 (1H, d, J= 15,50 Hz), 6,81 - 6,84 (2H, m), 7,10 - 7,14 (2H, m), 7,57 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,93 (1H, d, J= 6,66 Hz), 8,00 (1H, s), 8,22 (1H, s)

20

Preparación 99

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(4-bromofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-acrilato de metilo

25 P.f.: 129 - 130,5°C

ESI-EM; 433 y 431 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,60 - 1,70 (1H, m), 2,15 - 2,25 (1H, m), 2,42 - 2,82 (8H, m), 3,70 (3H, s), 4,27 - 4,38 (1H, m), 6,52 (1H, d, J= 15,52 Hz), 7,18 - 7,22 (2H, m), 7,43 - 7,47 (2H, m), 7,57 (1H, d, J= 15,52 Hz), 7,93 (1H, d, J= 6,64 Hz), 8,00 (1H, s), 8,22 (1H, s).

30

Preparación 100

Una solución de DIBAL 1M de tolueno (2,31 ml) se añadió, gota a gota, a una solución de ciclopentilacetato de metilo (299 mg) en éter dietílico (8,4 ml) a -30 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de añadir HCl acuoso 1 N (15 ml), la mezcla se agitó a 20-25 °C durante 30 minutos, se extrajo con éter dietílico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida para dar un residuo. A una solución del residuo en diclorometano (5,6 ml), se añadió (2E)-3-[5-[(3R)-3-pirrolidinilamino]-2-pirazinil]acrilato de metilo, diclorhidrato (450 mg), DIEA (0,49 ml) y triacetoxiborohidruro (594 mg) y la mezcla se agitó a 20-25 °C durante 3 horas. Tras la adición de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos.

40 Una capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para dar un sólido. El sólido se purificó mediante gel de sílice (chromatorex NH) (hexano:AcOEt 70: 30 v/v) para dar un sólido (429 mg). El sólido se trituró con acetona, IPE y se recogió mediante filtración, para dar ((2E)-3-(5-[(3R)-1-(2-ciclopentiletil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil)acrilato de metilo (365 mg).

45 ESI-EM; 345 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 0,97 - 1,14 (2H, m), 1,40 - 1,80 (1 OH, m), 2,15 - 2,25 (1H, m), 2,29 - 2,45 (4H, m), 2,60 - 2,72 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,23 - 4,32 (1H, m), 6,51 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,56 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,91 (1H, d, J= 6,68 Hz), 8,00 (1H, s), 8,21 (1H, s)

50 Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al de la Preparación 100.

Preparación 101

(2E)-3-(5-[(3R)-1-(ciclohexilmetil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil]-acrilato de metilo

55

ESI-EM; 381 (M+Na)⁺, 359 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,31 - 1,42 (1H, m), 1,01 - 1,35 (6H, m), 1,57 - 1,73 (6H, m), 2,14 - 2,24 (1H, m), 2,30 - 2,45 (4H, m), 2,60 - 2,74 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,25 - 4,34 (1H, m), 6,51 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,56 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,92 (1H, d, J= 6,64 Hz), 7,99 (1H, s), 8,22 (1H, s).

60

Preparación 102

(2E)-3-(5-[(3R)-1-(ciclopentiletil)-3-piperidinil] amino)-2-pirazinil]-acrilato de metilo

65 ESI-EM; 359 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 0,99 - 1,11 (2H, m), 1,22 - 1,32 (1H, m), 1,40 - 1,51 (7H, m), 1,62 - 2,10 (7H, m), 2,25 - 2,29

(2H, m), 2,58 - 2,67 (1H, m), 2,81 - 2,86 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,88 - 3,97 (1H, m), 6,50 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,56 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,61 (1H, d, J= 7,72 Hz), 8,01 (1H, s), 8,21 (1H, s)

Preparación 103

5 (2E)-3- (5-[(3R)-1- (ciclohexilmetil)-3-piperidinil] amino)-2-pirazinil)-acrilato de metilo

ESI-EM; 395 (M+Na) +, 373 (M+H) +

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 0,80 - 1,95 (2H, m), 1,02 - 2,08 (17H, m), 2,25 - 2,30 (2H, m), 2,55 - 2,65 (1H, m), 2,76 - 2,85 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,85 - 3,98 (1H, m), 6,51 (1H, d, J= 15,48 Hz), 7,56 (1H, d, J= 15,48 Hz), 7,61 (1H, d, J= 7,64 Hz), 8,01 (1H, s), 8,21 (1H, s)

Preparación 104

15 (2E)-3- (5-[(3R)-1- (2-metil-2-fenilpropil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil)-acrilato de metilo

ESI-EM; 381 (M+H)+

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,28 (6H, s), 1,43 - 1,58 (1H, m), 1,98 - 2,10 (1H, m), 2,20 - 2,32 (2H, m), 2,42 - 2,53 (1H, m), 2,58 - 2,70 (3H, m), 3,69 (3H, s), 4,12 - 4,22 (1H, m), 6,50 (1H, d, J= 15,56 Hz), 7,10 - 7,15 (1H, m), 7,22 - 7,27 (2H, m), 7,35 - 7,39 (2H, m), 7,55 (1H, d, J= 15,56 Hz), 7,78 (1H, d, J= 6,72 Hz), 7,96 (1H, s), 8,17 (1H, s)

Preparación 105

25 (2E)-3- (5-[(3R)-1- (ciclohexilpropil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil)-acrilato de metilo

ESI-EM; 373 (M+H)+

30 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 0,78 - 0,88 (2H, m), 1,50 - 2,22 (6H, m), 1,37 - 1,46 (2H, m), 1,56 - 1,70 (6H, m), 2,15 - 2,23 (1H, m), 2,30 - 2,44 (4H, m), 2,61 - 2,71 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,26 - 4,33 (1H, m), 6,51 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,56 (1H, d, J= 15,50 Hz), 7,91 (1H, d, J= 6,68 Hz), 8,00 (1H, s), 8,21 (1H, s).

Preparación 106

35 A una solución enfriada de 2-clorofenilacetato de metilo (388 mg) en THF (8,4 ml a -40 °C se añadió, gota a gota, una solución de DIBAL 1,0 M en hexano (2,34 ml) a menos de -30 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 3 horas a -30 °C, se añadió HCl acuoso 1 N (15 ml) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente se añadió IPE (15 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con agua (15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó *al vacío*. A una solución del residuo y (2E)-3-[5-[(3R)-3-piperidinilamino]-2-pirazinil]acrilato de metilo, diclorhidrato (470 mg) en diclorometano (5,6 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (594 mg) y DIEA (0,49 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se añadió NaHCO₃ y CH₂Cl₂. Después de

40 agitar durante 0,5 horas, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano: AcOEt = 75:25). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron al vacío. La cristalización en IPE y hexano dio dar (2E)-3-[5-[(3R)-1-(2-clorofenil)etil]-3-piperidinil]amino]-2-pirazinil]acrilato de metilo, (310 mg), como un cristal amarillo claro.

45 ESI-EM; 403 y 401 (M+H)+

50 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,28 - 1,34 (1H, m), 1,47 - 1,58 (1H, m), 1,68 - 1,78 (1H, m), 1,80 - 1,90 (1H, m), 2,02 - 2,10 (1H, m), 2,10 - 2,20 (1H, m), 2,50 - 2,55 (2H, m), 2,70 - 2,78 (1H, m), 2,82 - 2,90 (2H, m), 2,90 - 3,00 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,90 - 4,01 (1H, m), 6,51 (1H, d, J= 15,54 Hz), 7,20 - 7,28 (2H, m), 7,35 - 7,41 (2H, m), 7,578 (1H, d, J= 15,54 Hz), 7,64 (1H, d, J= 7,74 Hz), 8,02 (1H, s), 8,23 (1H, s).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al de la Preparación 106.

Preparación 107

55 (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (4-clorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-acrilato de metilo

ESI-EM; 403 y 401 (M+H)+

60 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,27 - 1,35 (1H, m), 1,44 - 1,55 (1H, m), 1,68 - 1,75 (1H, m), 1,79 - 1,87 (1H, m), 1,95 - 2,04 (1H, m), 2,07 - 2,15 (1H, m), 2,50 - 2,54 (2H, m), 2,69 - 2,74 (3H, m), 2,90 - 2,97 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,90 - 3,99 (1H, m), 6,51 (1H, d, J= 15,44 Hz), 7,23 - 7,26 (2H, m), 7,29 - 7,33 (2H, m), 7,57 (1H, d, J= 15,44 Hz), 7,62 (1H, d, J= 7,72 Hz), 8,01 (1H, s), 8,23 (1H, s)

Ejemplo 1.1

65 Una solución de (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (3-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-acrílico (160mg) y -2-(aminooxi) tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida (160 mg) en EtOH (1,6 ml) se añadió una solución de HCl 2N en

EtOH (0,9 ml) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío. Al residuo se añadió IPE. El sólido resultante se recogió mediante filtración, para dar (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida diclorhidrato (116 mg).

- 5 ESI-EM; 372 (M+H)⁺
RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ); 2,01 - 3,93 (11 H, m), 6,64 (1H, d, J = 15 Hz), 7,09 - 7,42 (6H, m), 8,05 - 8,16 (3H, m), 11,08 - 11,16 (1H, m).

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al del Ejemplo 1.

10

Ejemplo 2

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato.

- 15 ESI-EM; 390 (M+H)⁺
RMN ¹H ((DMSO-d₆, δ):1,9 - 4,18 (11 H, m), 6,61 - 8,26 (8H, m), 11,22 - 11,34 (1H, m).

Ejemplo 3

- 20 (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2,6-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,

ESI-EM; 390 (M+H)⁺
RMN ¹H (DMSO-d₆, δ);2,0 - 4,58 (11H, m), 6,62 - 6,66 (1H, m), 7,11 - 7,15 (2H,m), 7,36 - 7,44 (2H,m), 8,06 (1H,s), 8,16 (1H, s), 11,24 - 11,39 (1H, m).

25

Ejemplo 4

(2E)-N-hidroxi-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-tienil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]acrilamida, diclorhidrato

- 30 ESI-EM; 360 (M+H)⁺
RMN ¹H ((DMSO-d₆, δ):2,0 - 4,57 (11 H, m), 6,61 - 8,23 (9H, m), 11,15 - 11,26 (1H, m).

Ejemplo 5

- 35 (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,

ESI-EM; 390 (M+H)⁺
RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ); 1,9 - 4,18 (11 H, m), 6,63 (1H, d, J = 15 Hz), 7,14 - 7,43 (4H, m), 8,05 - 8,28 (3H, m), 11,16 - 11,24 (1H, m).

40

Ejemplo 6

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,

- 45 ESI-EM; 386 (M+H)⁺
RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ):1,9 - 4,18 (13H, m), 6,64 (1H, d, J = 15,3 Hz), 7,06 - 7,18 (5H, m), 7,4 (1H, d, J = 15,3 Hz), 8,05 (1H, s), 8,17 (1H, s), 10,92 (1H, br,s)

Ejemplo 7

- 50 (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,

ESI-EM; 386 (M+H)⁺
RMN ¹H ((DMSO-d₆, δ):1,9 - 4,18 (13H), 6,63 (1H, d, J = 15 Hz), 7,17 - 8,16 (9H, m)

55

Ejemplo 8

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,

- 60 ESI-EM; 404 (M+H)⁺
RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,98 - 4,18 (13H,m), 6,5 - 11 (8H,m)

Ejemplo 9

- 65 (2 E)-3-[5- ((3 R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato

ESI-EM; 404 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,9 - 4,18 (13H, m), 6,6 - 6,67 (1H, m), 7,1 - 7,2 (1H, m), 7,3 - 7,4 (3H, m), 8,0 - 8,1 (2H, m), 10,5 - 10,9 (1H, m).

5 Ejemplo 10

A una solución de (2E)-3-[5-({ (3R)-1-[2-(dimetilamino)bencil]-3-pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]-acrílico (236 mg) y -2-(aminooxi) tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida (236 mg) en MeOH (3,5 ml) se añadió una solución de HCl 2N en EtOH (1,27 ml), que se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió, gota a gota, IPE (9,4 ml), que se agitó durante 1 hora más. El precipitado se filtró para dar ((2E)-3-[5-({ (3R)-1-[2-(dimetilamino)bencil]-3-pirrolidinil}amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida triclorhidrato como un polvo amarillo (241 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 2,01 - 2,14 (1H, m), 2,36 - 2,52 (1H, m), 2,93 (6H, br), 3,28 (1H, br), 3,47 (1H, br), 3,57 (1H, br), 3,66 - 4,92 (4H, m), 6,63 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,39 (1H, d, J = 15,1, Hz), 7,35 - 7,45 (1H, b), 7,51 - 7,73 (2H, m), 7,80 - 7,90 (1H, br, m), 8,01 - 8,34 (3H, m), 11,16 (1H, br).

ESI-EM; 383 (M+H)⁺

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al del Ejemplo 10.

20

Ejemplo 11

(2E)-3- (5-[((3R)-1- (4-fluoro-3-metoxibencil)3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,94 - 2,14 (1H, m), 2,24 - 2,57 (1H, m), 2,98 - 4,80 (1 OH, m), 6,62 (1H, dd, J = 2,0, 15,1 Hz), 7,11 - 7,18 (1H, m), 7,23 - 7,31 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 - 8,39 (3H, m), 11,45

(1H, br),

ESI-EM; 388 (M+H)⁺

30

Ejemplo 12

(2E)-3- (5-[((3R)-1- (ciclopentilmetil)3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,18 - 1,32 (2H, m), 1,42 - 1,66 (4H, m), 1,75 - 1,88 (2H, m), 1,96 - 2,09 (1H, m), 2,12 - 2,57 (2H, m), 2,94 - 5,13 (7H, m), 6,63 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 15,6 Hz), 8,01 - 8,56 (3H, m), 10,65 (1H, br).

ESI-EM; 332 (M+H)⁺

Ejemplo 13

40

(2E)-N-hidroxi-3- (5-[((3R)-1- [1-(hidroximetil) ciclohexil]metil)-3-pirrolidinil]amina)-2-pirazinil) acrilamida, diclorhidrato

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,27 - 1,52 (1 OH, m), 1,98 - 2,10 (1H, m), 2,30 - 2,52 (1H, m), 3,10 - 4,11 (9H, m), 4,47 - 4,64 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 15,3 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,0, 15,3 Hz), 8,02 - 8,46 (3H, m), 9,81 (1H, br),

ESI-EM; 376 (M+H)⁺

Ejemplo 14

50

(2E)-N-hidroxi-3-(5-[((3R)-1- (7-oxabicyclo[2.2.1]]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil) acrilamida, diclorhidrato,

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,48 - 1,83 (8H, m), 1,99 - 2,11 (1H, m), 2,30 - 2,57 (1H, m), 3,09 - 4,06 (7H, m), 4,48 - 4,66 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 15,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 15,3 Hz), 8,02 - 8,52 (3H, m), 10,68 - 10,91 (1H, m)

ESI-EM; 360 (M+H)⁺

55

Ejemplo 15

(2E)-3- (5-[((3R)-1- (5-fluoro-2-metoxibencil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil)-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrat

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,96 - 2,15 (1H, m), 2,26 - 2,55 (1H, m), 3,07 - 3,81 (4H, m), 3,78 - 3,85 (3H, m), 4,33 - 4,66 (3H, m), 6,64 (1H, dd, J = 3,1, 15,3 Hz), 7,07 - 7,17 (1H, m), 7,23 - 7,33 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 15,3 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 3,1, 9,2 Hz), 8,00 - 8,43 (3H, m), 11,02 (1H, br)

ESI-EM; 388 (M+H)⁺

65

Ejemplo 16

Una solución de (2E)-3-[5- ((3R)-1-[1-(1-naftilmetil)-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida (350 mg) y una solución de HCl 2N en EtOH (1,0 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió AcOEt (10 ml) e IPE (50 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración, para dar (2E)-N-Hidroxi-3-[5- ((3R)-1-[1-(3-naftilmetil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-acrilamida diclorhidrato (275 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,96 - 2,17 (2H, m), 2,26 - 2,62 (2H, m), 3,16 - 3,41 (2H, m), 4,42 - 4,67 (1H, m), 4,94 (1H, d, J = 2, 7 Hz), 5 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 3,6, 7,6 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,57 - 7,7 (3H, m), 7,9 (1H, t, J = 3,1 Hz), 8 - 8,12 (5H, m), 8,38 (1H, t, J = 4,1 Hz).
ESI-EM; 390 (M+H)⁺

Ejemplo 17

A una solución de (2E)-3-[5- ((3R)-1-[3-fenilpropil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida (265mg) en EtOH (1,5 ml) se añadió y una solución de HCl 2N en EtOH (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió IPE (1,5 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración para dar (2E)-N-hidroxi-3-[5-((3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidinil] amino)-2-pirazinil]acrilamida diclorhidrato (148 mg).

RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ): 6,62 (1H, d, J = 15,24 Hz), 7,39 (1H, d, J = 15,24 Hz), 8,03 (1H, s), 8,15 (1H, s)
ESI-EM; 382 (M+H)⁺

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al del Ejemplo 17.

Ejemplo 18

(2E)-N-hidroxi-3-[5- ((3R)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]acrilamida,

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,94 - 2,12 (1H, m), 2,21 - 2,54 (1H, m), 3,73 (3H, s), 2,91 - 4,3 (8H, m), 4,44 - 4,61 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,88 - 6,92 (2H, m), 7,17 - 7,23 (2H, m), 7,4 (1H, d, J = 15,2 Hz), 8,05 - 8,25 (3H, m), 10,94 - 11,13 (1H, m)
ESI-EM; 384 (M+H)⁺

Ejemplo 19

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(4-bromofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 6,64 (1H, d, J = 15,24 Hz), 7,25 - 7,29 (2H, m), 6,64 (1H, d, J = 15,24 Hz), 7,25 - 7,55 (2H, m), 8,05 - 8,25 (3H, m), 11,05 - 11,25 (1H, br, pico)
ESI-EM; 434 y 432 (M+H)⁺

Ejemplo 20

(2E)-3- (5-[(3R)-1-(ciclopentiletil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,

RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ): 6,64 (1H, d, J = 15,28 Hz), 7,40 (1H, d, J = 15,28 Hz), 8,04 (1H, s), 8,16 (1H, s)
ESI-EM; 346 (M+H)⁺

Ejemplo 21

(2E)-3- (5-[(3R)-1-(ciclohexiletil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,

RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ): 6,64 (1H, d, J = 15,26 Hz), 7,40 (1H, d, J = 15,26 Hz), 8,04 (1H, s), 8,16 (1H, s)
ESI-EM; 360 (M+H)⁺

Ejemplo 22

A una solución de (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida (95 mg) en EtOH (1 ml) se añadió una solución de HCl 2N en EtOH (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 20-25 °C. Tras la eliminación de EtOH mediante evaporación se añadió IPE (3 m) a la mezcla, para dar un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida, para dar (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato (86 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,97 - 2,16 (1H, m), 2,24 - 2,56 (1H, m), 3,06 - 4,03 (8H, m), 4,45 - 4,65 (1H, m), 6,65 (1H,

d, J= 15,2 Hz), 7,29 - 7,49 (5H, m), 8,06 - 8,40 (3H, m), 11,30 - 11,60 (1H, m)

ESI-EM; 390 y 388 (M+H)⁺

Los siguientes compuestos se obtuvieron de un modo similar al del Ejemplo 22.

5 Ejemplo 23

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,95 - 2,15 (1H, m), 2,2 - 2,56 (1H, m), 3 - 4 (8H, m), 4,45 - 4,63 (1H, m), 6,65 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,31 - 7,35 (2H, m), 7,38 - 7,43 (3H, m), 8,04 - 8,40 (3H, m), 11,20 - 11,40 (1H, m).

ESI-EM; 390 y 388 (M+H)⁺

Ejemplo 24

15 (2E)-3- (5-[(3R)-1- (ciclopentiletil)-3-piperidinil] amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,

RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ):6,62 (1H, d, J= 15,24 Hz), 7,38 (1H, d, J= 15,24 Hz), 8,04 (1H, s), 8,14 (1H, s)

ESI-EM; 360 (M+H)⁺

20 Ejemplo 25

(2E)-3- (5-[(3R)-1- (ciclohexiletil)-3-piperidinil] amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆, δ):6,63 (1H, d, J= 15,26 Hz), 7,40 (1H, d, J= 15,26 Hz), 8,03 (1H, s), 8,15 (1H, s)

ESI-EM; 374 (M+H)⁺

Ejemplo 26

30 (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,45 - 1,57 (1H, m), 1,78 - 2,17 (3H, m), 2,66 - 4,50 (9H, m), 6,63 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,30 - 7,49 (5H, m), 7,86 (1H, b,s), 8,04 (1H, s), 8,17 (1H, s), 10,94 (1H, b,s)

ESI-EM; 404 y 402 (M+H)⁺

35 Ejemplo 27

(2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,

40 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 1,42 - 1,57 (1H, m), 1,75 - 2,18 (3H, m), 2,65 - 4,46 (9H, m), 6,63 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,29 - 7,34 (2H, m), 7,37 - 7,43 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,88 (1H, b,s), 8,05 (1H, s), 8,17 (1H, s), 10,92 (1H, b,s)

ESI-MS; 404 and 402 (M+H)⁺

Ejemplo 28

45 A una solución de (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-metil-2-fenilpropil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida (130 mg) en EtOH (0,7 ml) se añadió una solución de HCl 2N en EtOH (0,7 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió acetona y se filtró. El filtrado se evaporó y se secó, para dar (2E)-N-hidroxi-3- (5-[(3R)-1- (2-metil-2-fenilpropil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil)acrilamida, diclorhidrato (108 mg).

50 RMN ¹H ((DMSO-d₆, δ):1,47 (3H, s), 1,48 (3H, s), 6,63 (1H, d, J= 15,24 Hz)

ESI-EM; 382 (M+H)⁺

Ejemplo 29

55 A una solución de (2E)-3-[5- ((3R)-1-(3-ciclohexilpropil)-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)acrilamida (151 mg) en EtOH (0,75 ml) se añadió una solución de HCl 2N en EtOH (0,75 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y se añadió acetona. El sólido resultante se recogió mediante filtración, para dar (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3-ciclohexilpropil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida diclorhidrato (117 mg).

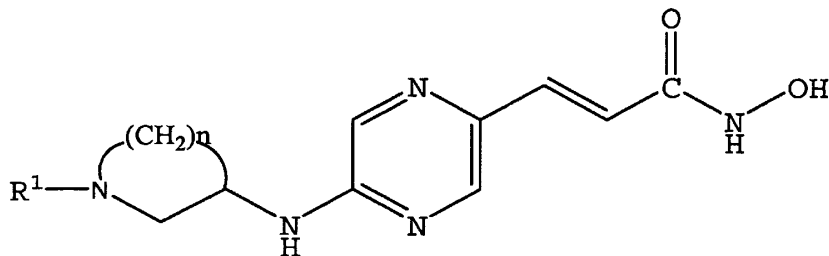
60 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 6,64 (1H, d, J= 15,3 Hz), 7,40 (1H, d, J= 15,3 Hz)

ESI-EM; 374 (M+H)⁺

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula siguiente (I):



5

(I)

seleccionada del grupo constituido por:

- 10 - (2E)-3- (5-[(3R)-1- (ciclopentilmetil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1 -[2- (dimetilamino)encil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3- (5-[(3R)-1- (4-fluoro-3-metoxibencil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
 - (2E)-3- (5-[(3R)-1- (5-fluoro-2-metoxibencil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 15 - (2E)-3- (5-[(3R)-1- (2-ciclopentilmetil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3- (5-[(3R)-1- (2-ciclopentilmetil)-3-piperidinil] amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-N-hidroxi-3- (5-[(3R)-1-[(1-(hidroximetil) ciclohexil]metil)-3-pirrolidinil]amina)-2-pirazinil] acrilamida,
 - (2E)-3- (5-[(3R)-1- (2-ciclohexilmetil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3- (5-[(3R)-1- (2-ciclohexilmetil)-3-piperidinil] amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 20 - (2E)-3- (5-[(3R)-1- (3-ciclohexilpropil)-3-pirrolidinil] amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (3-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (3-fluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (2-fluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (2,4-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 25 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (2,6-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (3,4-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (2,4-fluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (3,4-fluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (4-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 30 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (2-clorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (4-clorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (4-bromofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-N-hidroxi-3-[5- ((3R)-1-[2- (4-metoxifenil)etil] -3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]acrilamida,
 - (2E)-N-hidroxi-3- (5-[(3R)-1 - (3-fenilpropil)-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]acrilamida,
 35 - (2E)-N-hidroxi-3- (5-[(3R)-1 - (2-metil-2-fenilpropil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]acrilamida,
 - (2E)-N-hidroxi-3- (5-[(3R)-1 - (1-naftilmetil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]acrilamida,
 - (2E)-N-hidroxi-3-[5- ((3R)-1-[2- (2-tienil)etil] -3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]acrilamida,
 - (2E)-N-hidroxi-3-[5-[(3R)-1- (7-oxabicyclo[2.2.1] hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil] acrilamida,

40 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 45 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (3-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (3-fluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (2-fluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (2,4-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (2,6-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 50 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (3,4-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (2,4-fluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (3,4-fluorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (4-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 55 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (2-clorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,
 - (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2- (4-clorofenil)etil]-3-piperidinil]amino)-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. El compuesto según la reivindicación 2, que es (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto según la reivindicación 2, que es (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo constituido por:

- (2E)-3-[5- ((3R)-1-(ciclopentilmetil)-3-pirrolidinil) amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(dimetilamino)encil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, triclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-(4-fluoro-3-metoxibencil)-3-pirrolidinil) amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato y
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-(5-fluoro-2-metoxibencil)-3-pirrolidinil) amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-(2-ciclopentilmetil)-3-pirrolidinil) amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-(2-ciclopentilmetil)-3-piperidinil) amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-N-hidroxi-3-[5- ((3R)-1-[[1-(hidroximetil) ciclohexil]metil]-3-pirrolidinil)amina]-2-pirazinil] acrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-(2-ciclohexilmetil)-3-pirrolidinil) amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, dclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-(2-ciclohexilmetil)-3-piperidinil) amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-(3-ciclohexilpropil)-3-pirrolidinil) amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2,6-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2,4-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3,4-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(4-bromofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-N-hidroxi-3-[5- ((3R)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]acrilamida, diclorhidrato
- (2E)-N-hidroxi-3-[5- ((3R)-1-(3-fenilpropil)-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]acrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-N-hidroxi-3-[5- ((3R)-1-(2-metil-2-fenilpropil)-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]acrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-N-hidroxi-3-[5- ((3R)-1-(1-naftilmetil)-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]acrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-N-hidroxi-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-metoxifenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]acrilamida, diclorhidrato, y
- (2E)-N-hidroxi-3-[5- ((3R)-1-(7-oxabicyclo[2.2.1]hept-1-ilmetil)-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil] acrilamida, diclorhidrato.

6. El compuesto según la reivindicación 5, seleccionado del grupo que consiste en:

- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2,6-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato,
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-pirrolidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato, y
- (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(4-clorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato, y

7. El compuesto según la reivindicación 6, que es (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato.

8. El compuesto según la reivindicación 6, que es (2E)-3-[5- ((3R)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-3-piperidinil)amino]-2-pirazinil]-N-hidroxiacrilamida, diclorhidrato.

9. Un inhibidor de la histona desacetilasa que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para

tratar o prevenir trastornos inflamatorios, diabetes, complicaciones diabéticas, talasemia homocigota, fibrosis, cirrosis, leucemia promielocítica aguda (LPA), rechazos de transplantes de órganos, enfermedades autoinmunitarias, infecciones por protozoos o tumores.

- 5 11. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; como principio activo en asociación con un vehículo o excipiente sustancialmente no tóxico farmacéuticamente aceptable.
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para usar como medicamento.
- 10 13. El uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para inhibir la histona desacetilasa.
14. El uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir trastornos inflamatorios, diabetes, complicaciones diabéticas, talasemia homocigota, fibrosis, cirrosis, leucemia promielocítica aguda (LPA), rechazos de transplantes de órganos, enfermedades autoinmunitarias, infecciones por protozoos o tumores.
- 15 15. Un envase comercial que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 10 u 11 y una materia escrita asociada con el mismo, indicando la materia escrita que la composición farmacéutica principal debería usarse para tratar o prevenir trastornos inflamatorios, diabetes, complicaciones diabéticas, talasemia homocigota, fibrosis, cirrosis, leucemia promielocítica aguda (LPA), rechazos de transplantes de órganos, enfermedades autoinmunitarias, infecciones por protozoos o tumores.
- 20