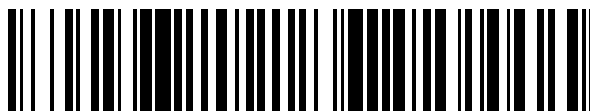


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 615**

51 Int. Cl.:

C07C 259/06	(2006.01)	C07D 235/16	(2006.01)
C07D 295/14	(2006.01)	C07D 239/42	(2006.01)
C07D 333/24	(2006.01)	C07D 261/06	(2006.01)
C07D 295/08	(2006.01)	C07D 277/30	(2006.01)
C07D 295/12	(2006.01)	C07D 277/40	(2006.01)
C07D 413/10	(2006.01)		
C07D 417/10	(2006.01)		
C07D 213/56	(2006.01)		
C07D 233/64	(2006.01)		
C07D 231/56	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2008 PCT/US2008/066766**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2008 WO08154642**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2008 E 08770882 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2170814**

54 Título: **Agentes antibacterianos**

30 Prioridad:

12.06.2007 US 943494 P

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

21.02.2017

73 Titular/es:

**ACHAOGEN, INC. (100.0%)
7000 SHORELINE COURT, 3RD FLOOR
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**MOSER, HEINZ;
LU, QING;
PATTEN, PHILLIP, A.;
WANG, DAN;
KASAR, RAMESH;
KALDOR, STEPHEN y
PATTERSON, BRIAN, D.**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

Observaciones:

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

ES 2 602 615 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

Agentes antibacterianos

La presente invención se refiere en general al tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram-negativas. Más específicamente, la invención descrita en la presente memoria se refiere al tratamiento de infecciones Gram-negativas mediante la inhibición de la actividad de UDP-3-O-(R-3-hidroxicanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC). La presente invención proporciona inhibidores de molécula pequeña de LpxC, formulaciones farmacéuticas que contienen dichos inhibidores, formulaciones farmacéuticas que contienen dichos inhibidores, métodos para tratar a pacientes con dichas formulaciones farmacéuticas y métodos para preparar dichas formulaciones farmacéuticas e inhibidores. Los inhibidores pueden usarse para tratar infecciones Gram-negativas de pacientes, solos o en combinación con otros agentes antibacterianos.

Durante las últimas décadas, ha aumentado la frecuencia de resistencia antimicrobiana y su asociación con enfermedades infecciosas graves con una frecuencia alarmante. El aumento de la prevalencia de la resistencia entre patógenos nosocomiales es particularmente desconcertante. De los más de 2 millones de infecciones nosocomiales que se producen cada año en Estados Unidos, del 50 al 60 % están causadas por cepas de bacterias resistentes a agentes antimicrobianos. Esta alta tasa de resistencia aumenta la morbilidad, la mortalidad y los costes asociados con las infecciones nosocomiales. En los Estados Unidos, se considera que las infecciones nosocomiales contribuyen a o causan más de 77.000 muertes al año y tienen un coste anual de aproximadamente 5 a 10.000 millones de dólares. Entre los organismos Gram-positivos, los patógenos resistentes más importantes son el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (oxacilina), los neumococos resistentes a β -lactama y resistentes a múltiples fármacos y los enterococos resistentes a vancomicina. Las causas importantes de resistencia de las Gram-negativas incluyen β -lactamasas de espectro extendido (ESBL) en *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, y *Proteus mirabilis*, la resistencia a cefalosporina de alto nivel de tercera generación (Amp C) y β -lactamasa entre especies de *Enterobacter* y *Citrobacter freundii* y los genes de resistencia a múltiples fármacos en *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas maltophilia* (véase Jones, R.N., "Resistance patterns among nosocomial pathogens: Trends over the past few years" *Chest.*, 2001, 119 (Supl. 2), 397S-404S).

El problema de la resistencia antibacteriana se agrava por la existencia de cepas bacterianas resistentes a múltiples agentes antibacterianos. Por ejemplo, todos los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a las fluoroquinolonas son virtualmente resistentes a agentes antibacterianos adicionales (véase Sahm, D.F. et al., "Evaluation of current activities of fluoroquinolones against Gram-negative bacilli using centralized in vitro testing and electronic surveillance" *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45, 267-274).

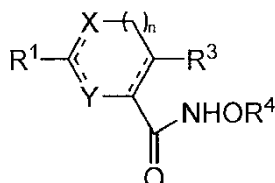
Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos agentes antibacterianos, en particular, agentes antibacterianos con nuevos mecanismos de acción. La mayoría del esfuerzo para descubrir agentes antibacterianos en la industria farmacéutica se dirige al desarrollo de fármacos eficaces contra bacterias Gram-positivas. Sin embargo, también existe la necesidad de nuevos agentes contra bacterias Gram-negativas. Las bacterias Gram-negativas son generalmente más resistentes a un gran número de agentes antibacterianos y agentes quimioterapéuticos que las bacterias Gram-positivas. Un estudio de agentes antibacterianos de origen natural recientemente comunicados demostró que más del 90 % carecían de actividad frente a *Escherichia coli*, aunque eran activos frente a bacterias Gram-positivas. La membrana externa de las bacterias Gram-negativas contribuye a esta resistencia intrínseca actuando como una eficiente barrera de permeabilidad, debido a que los estrechos canales de porina limitan la penetración de solutos hidrófilos y la baja fluidez de la capa de lipopolisacárido frena la difusión hacia el interior de los solutos lipófilos. Un segundo mecanismo también contribuye a la resistencia intrínseca de las bacterias Gram-negativas. Estudios recientes demostraron que las bombas de eflujo de múltiples fármacos, en ocasiones con una amplia especificidad, actúan como este segundo factor para generar la resistencia general intrínseca de las bacterias Gram-negativas. Cuando sus niveles de expresión se encuentran elevados a consecuencia de la regulación fisiológica o de la alteración genética, pueden producir, con frecuencia, niveles impresionantes de resistencia a una gran variedad de agentes antimicrobianos (véase Nikaido H., "Antibacterial resistance caused by Gram-negative multidrug efflux pumps" *Clinical Infectious Diseases*, 1998, 27 (Supl. 1), S32-41).

Históricamente, la mayoría del desarrollo de agentes antimicrobianos ha sido relativamente empírico. Los principios activos, en general, se han hallado mediante la exploración del suelo, aguas residuales, agua y otras sustancias naturales para detectar organismos productores de agentes antimicrobianos o explorando diversos compuestos químicos. Una vez que se ha hallado un candidato principal y se ha determinado su estructura química, se produce una serie de análogos para identificar un compuesto óptimo para su posterior desarrollo clínico. Un enfoque más racional implica la definición de nuevas dianas, tales como genes o funciones enzimáticas responsables de una actividad celular esencial crucial. Una vez que esto se ha llevado a cabo, pueden desarrollarse inhibidores o bloqueantes de la función o producto génico.

Para identificar dianas potenciales para nuevos agentes antibacterianos contra las Gram-negativas, se han llevado a cabo estudios dirigidos a la identificación de todos los genes esenciales e importantes en *Pseudomonas aeruginosa*. Entre los genes esenciales identificados, se encuentra LpxC, que codifica la enzima uridilidifosfo-3-O-(R-3-hidroxicanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC). Esta enzima es la primera etapa dedicada en la síntesis del lípido A, el resto lipídico del lipopolisacárido, que es un componente esencial de las bacterias Gram-negativas.

Por lo tanto, es una diana atractiva para los nuevos agentes antibacterianos. Para que sean útiles como agentes antibacterianos, los inhibidores de LpxC no solo tendrían que inhibir la actividad enzimática de LpxC de una diversidad de bacterias, sino que tendrían que vencer a los mecanismos de resistencia intrínseca de las bacterias Gram-negativas, tal como se han descrito anteriormente (es decir, tendrían que penetrar la membrana externa y ser relativamente no susceptibles a las bombas de eflujo multifármaco).

Hasta la fecha, los investigadores han identificado unos pocos compuestos con actividad antibacteriana que se dirigen a la biosíntesis del lípido A. Por ejemplo, la Publicación Internacional PCT n.º WO 97/42179 de Patchett et al. desvela compuestos de fórmula:

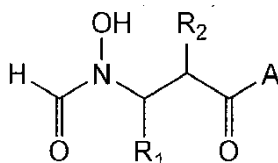


Los compuestos poseen actividad contra determinados organismos Gram-negativos, por ejemplo *Escherichia coli*, pero no es tan activo frente a otras bacterias Gram-negativas importantes, por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa*. Estudios posteriores han determinado que el principal motivo para su inactividad frente a bacterias Gram-negativas particulares médicamente importantes es su poca capacidad para inhibir a LpxC de *P. aeruginosa*; el eflujo por la principal bomba de eflujo multifármaco o la incapacidad para penetrar la membrana externa no fueron los factores críticos.

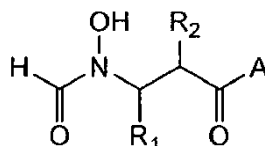
Jackman et al. (J. Biol. Chem., 2000, 275(15), 11002-11009) describen el mecanismo de la biosíntesis del lípido A en el contexto de las bacterias Gram-negativas y desvela una nueva clase de inhibidores de LpxC que contienen hidroxamato. Wyckoff et al. (Trends in Microbiology, 1998, 6(4), 154-159) discuten el papel de LpxC en la biosíntesis del lípido A y su papel en la regulación y desvelan unos pocos ácidos oxazolin hidroxámicos que inhiben el crecimiento bacteriano. Sin embargo, Wyckoff et al. también discuten los inconvenientes de los inhibidores de desacetilasa disponibles como agentes bactericidas contra *Pseudomonas* y destacan que tienen que efectuarse más trabajos en este campo.

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2001/0053555 (publicada el 20 de diciembre de 2001, correspondiente a la Publicación Internacional PCT n.º WO 98/18754 publicada el 7 de mayo de 1998) desvela una biblioteca combinatoria de compuestos de hidroxilamina, ácido hidroxámico, hidroxilurea y hidroxilsulfonamida que se pretende que sean potencialmente útiles como inhibidores de metaloproteasas, y la Patente de Estados Unidos n.º 6.281.245 reivindica un método para inhibir una enzima desformilasa mediante la administración de uno de los compuestos de hidroxilamina de la biblioteca combinatoria divulgada en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2001/0053555. La Publicación Internacional PCT n.º WO 99/57097 (publicada el 11 de noviembre de 1999), que desvela un método de síntesis en fase sólida de la biblioteca de compuestos de hidroxilamina, está relacionada con las publicaciones de patente anteriores.

La Publicación Internacional PCT n.º WO 00/61134 de British Biotech Pharmaceuticals Limited (publicada el 19 de octubre de 2000) desvela compuestos de fórmula:



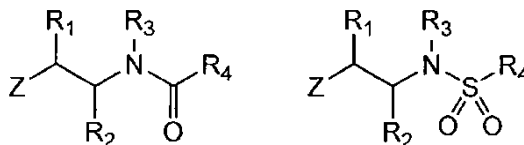
Los compuestos son útiles como agentes antimicrobianos y se cree que tienen actividad bactericida debido, al menos en parte, a la inhibición intracelular del polipéptido de desformilasa bacteriano. En la anterior Publicación Internacional PCT n.º WO 99/39704 de British Biotech Pharmaceuticals Limited (publicada el 12 de agosto de 1999), se desvelaron compuestos de la siguiente fórmula:



Los compuestos son útiles como agentes antimicrobianos útiles contra bacterias Gram-negativas y Gram-positivas.

De Novo Pharmaceuticals LTD desveló en la Publicación Internacional PCT n.º WO 02/50081 (publicada el 27 de junio de 2002), determinados agentes antibacterianos y contra protozoos que tienen las fórmulas mostradas a

continuación:



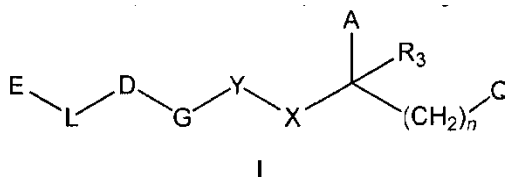
La solicitud de patente discute que la actividad antibacteriana se debe, al menos en parte, a la inhibición intracelular del polipéptido de desformilasa bacteriana.

- 5 Más recientemente, se desvelaron ciertos compuestos que tienen actividad frente a infecciones por bacterias Gram-negativas en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2004/0229955 (publicada el 18 de noviembre de 2004).

10 Aunque se han producido avances en el sector, sigue existiendo la necesidad de inhibidores de LpxC que tengan actividad como agentes bactericidas contra bacterias Gram-negativas. Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos y combinaciones de dichos compuestos para su uso en la preparación de antibacterianos y otros agentes farmacéuticos capaces de inhibir infecciones por bacterias Gram-negativas.

La presente invención proporciona nuevos compuestos, formulaciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, compuestos para su uso en la inhibición de UDP-3-O-(R-3-hidroxicanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC), y compuestos para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas Gram-negativas.

- 15 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I):



o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco del mismo, en donde:

E se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) H,
 20 (2) alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir,
 (3) alqueno C₂-C₆ sustituido o sin sustituir,
 (4) alquino C₂-C₆ sustituido o sin sustituir,
 (5) cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
 (6) arilo sustituido o sin sustituir,
 25 (7) heterocicilo sustituido o sin sustituir, y
 (8) heteroarilo sustituido o sin sustituir;

L está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir,
 (2) -(NR^{3L})₀₋₁-(CH₂)₀₋₄-NR^{3L}-(CH₂)₀₋₄-,
 30 (3) -(NR^{3L})₀₋₁-C(R^{1L},R^{2L})-NR^{3L}-C(R^{1L},R^{2L})-,
 (4) -C(R^{1L},R^{2L})-O-C(R^{1L},R^{2L})-,
 (5) -(CH₂)₀₋₄-NR^{3L}-C(R^{1L},R^{2L})-CONH-(CH₂)₀₋₄-,
 (6) -CO-C(R^{1L},R^{2L})-NHCO-,
 (7) -CONR^{3L}-,
 35 (8) -NR^{3L}CO-,

- (9) $-\text{NR}^{3\text{L}}-$,
 (10) $-\text{SO}_2\text{NR}^{3\text{L}}-$,
 (11) $-\text{NR}^{3\text{L}}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{3\text{L}}-$,
 (12) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido o sin sustituir,
 5 (13) arilo sustituido o sin sustituir,
 (14) heterociclilo sustituido o sin sustituir, y
 (15) heteroarilo sustituido o sin sustituir,

en donde:

cada $\text{R}^{1\text{L}}$, $\text{R}^{2\text{L}}$ y $\text{R}^{3\text{L}}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 10 (a) H,
 (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir,
 (c) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con arilo,
 (d) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con heterociclilo, y
 (e) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con heteroarilo,

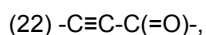
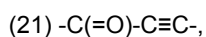
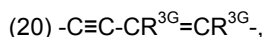
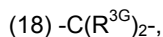
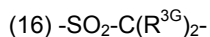
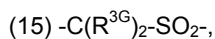
- 15 o $\text{R}^{1\text{L}}$ y $\text{R}^{3\text{L}}$, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, que tiene de 3 a 8 átomos de anillo, donde 1-2 átomos de anillo del anillo heterocíclico se seleccionan entre N, O y S;

D está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido o sin sustituir,
 20 (2) arilo sustituido o sin sustituir,
 (3) heterociclilo sustituido o sin sustituir, y
 (4) heteroarilo sustituido o sin sustituir;

G se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-$,
 25 (2) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-S}-(\text{CH}_2)_{0-4}-$,
 (3) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-NR}^{1\text{G}}-(\text{CH}_2)_{0-4}-$,
 (4) $-\text{C}(=\text{O})-$,
 (5) $-\text{NR}^{1\text{G}}\text{C}(=\text{O})-$,
 (6) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{G}}-$,
 30 (7) $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{G}}-$,
 (8) $-\text{C}\equiv\text{C}-$,
 (9) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-$,
 (10) $-\text{CR}^{2\text{G}}=\text{CR}^{2\text{G}}-$,
 (11) $-\text{S}(=\text{O})-$,
 35 (12) $-\text{SO}_2-$,
 (13) $-\text{C}(\text{R}^{3\text{G}})_2\text{-S}(=\text{O})-$,
 (14) $-\text{S}(=\text{O})-\text{C}(\text{R}^{3\text{G}})_2-$,



(23) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido o sin sustituir,

10 (24) arilo sustituido o sin sustituir,

(25) heterociclilo sustituido o sin sustituir, y

(26) heteroarilo sustituido o sin sustituir,

en donde:

$\text{R}^{1\text{G}}$ es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir;

15 cada $\text{R}^{2\text{G}}$ y $\text{R}^{3\text{G}}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, un átomo de halógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir;

Y está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en:

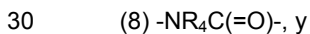
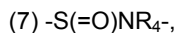
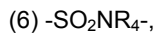
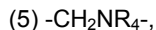
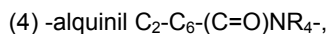
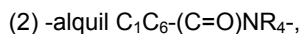
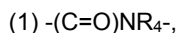
(1) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido o sin sustituir,

(2) arilo sustituido o sin sustituir,

20 (3) heterociclilo sustituido o sin sustituir, y

(4) heteroarilo sustituido o sin sustituir;

X se selecciona entre el grupo que consiste en:



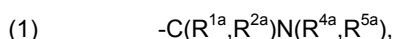
o cuando Y es un heterociclilo o heteroarilo bicíclico, sustituido o sin sustituir, entonces X está ausente;

R_3 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir;

35 R_4 es (1) H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o sin sustituir, o (2) R_4 e Y, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo bicíclico, sustituido o sin sustituir;

n es un número entero de 0-6;

A se selecciona entre el grupo que consiste en:



en donde:

cada R^{1a} y R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir;

5 cada R^{4a} , y R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) H,
- (b) alquilo C_1 - C_6 sustituido o sin sustituir, y
- (c) heterociclilo sustituido o sin sustituir;

Q es $-(C=O)NHOH$,

10 donde "sustituido" se refiere a

(a) un grupo químico que tiene al menos un átomo de hidrógeno reemplazado con un enlace a un átomo no hidrógeno seleccionado entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, éster, tio, sulfuro de alquilo, sulfuro de arilo, sulfona, sulfonilo, sulfóxido, amina, amida, alquilamina, dialquilamina, arilamina, alquilarilamina, diarilamina, N-óxido, imida, enamina, trialkilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo;

15 (b) un grupo químico en uno o más enlaces está reemplazado por un enlace de orden superior a un heteroátomo, seleccionándose dicho sustituyente entre oxo, carbonilo, carboxilo, éster, imina, oxima, hidrazona y nitrilo;

(c) un grupo químico en el que uno o más enlaces están reemplazados por un enlace a un grupo alquilo, alqueno, alquino, amino, arilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, imino, nitro, oxo o tioxo.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención o una composición farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de un sujeto con una infección bacteriana Gram-negativa.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica de la invención para la preparación de un medicamento para tratar a un sujeto con una infección por bacterias Gram-negativas.

Las realizaciones preferidas se exponen en las reivindicaciones.

En una realización más específica, el sujeto es un mamífero y en determinadas realizaciones, un ser humano.

30 En otro aspecto, el sujeto puede estar infectado con una bacteria Gram-negativa fermentadora o no fermentadora, en particular, seleccionada entre el grupo que consiste en *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Acinetobacter*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus*, *Francisellaceae* (*Francisella tularensis*) y *Neisseria species*.

35 En otro aspecto, el sujeto puede estar infectado con bacterias Gram-negativas, tal como un miembro de las *Enterobacteriaceae* que se selecciona entre el grupo que consiste en organismos tales como *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Providencia*, *Yersinia* (*Yersinia pestis*), *Morganella*, *Cedecea*, y *Edwardsiella species* y *Escherichia coli*.

40 En otro aspecto, la presente memoria descriptiva desvela un método para la coadministración de un compuesto de fórmula (I) con otros agentes terapéuticos que se seleccionan por su particular utilidad contra la afección que se esté tratando. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) es útil junto con otros agentes antibacterianos. El compuesto de fórmula (I) aumenta la sensibilidad de las bacterias Gram-negativas a las clases existentes de antibacterianos. Las combinaciones de los compuestos divulgados en la presente memoria con otros agentes antibacterianos están dentro del alcance de la invención. Dichos agentes antibacterianos incluyen eritromicina, rifampicina, ácido nalidíxico, carbenicilina, bacitracina, cicloserina, fosfomicina y vancomicina.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes al hacer referencia a la siguiente descripción detallada.

45 A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la memoria descriptiva y reivindicaciones siguientes, la palabra "comprende" y las variaciones de la misma, tales como "comprender" y "comprendiendo" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como "incluyendo, pero sin limitación".

La referencia a lo largo de la presente memoria descriptiva a "una realización" significa que un rasgo, estructura o

característica particular descrita en referencia a la realización está incluida en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, la aparición de la expresión "en una realización" en varios sitios a lo largo de la presente memoria descriptiva no se refiere necesariamente en todos los casos a la misma realización. Además, los rasgos, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier modo adecuado en una o más realizaciones.

La presente invención proporciona nuevos compuestos, métodos para inhibir a LpxC en bacterias Gram-negativas y nuevos métodos para tratar infecciones bacterianas. Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden formularse en formulaciones farmacéuticas y medicamentos que son útiles en los métodos de la invención. La invención también proporciona el uso de los compuestos en la preparación de medicamentos y formulaciones farmacéuticas, para el uso de los compuestos en la inhibición de LpxC y para el uso de los compuestos en el tratamiento de las infecciones bacterianas en un sujeto.

Las siguientes abreviaturas y definiciones se usan a lo largo de la presente solicitud:

"LpxC" es una abreviatura que representa UDP-3-O-(R-3-hidroxicanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa.

Generalmente, la referencia a un determinado elemento, tal como hidrógeno o H pretende incluir todos los isótopos de ese elemento. Por ejemplo, si un grupo sustituyente se define incluyendo hidrógeno o H, también incluye deuterio y tritio.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada, saturada, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, y que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferentemente de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C₁-C₈) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C₁-C₆). De esta manera, la frase incluye grupos alquilo de cadena lineal tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. La frase también incluye isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena lineal, los siguientes, que se proporcionan a modo de ejemplo: -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₂CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃) y similares.

"Alquenilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada, insaturada, que contiene al menos un doble enlace, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, y que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferentemente de dos a ocho átomos de carbono (alquenilo C₂-C₈) o de dos a seis átomos de carbono (alquenilo C₂-C₆). Los radicales alquenilo representativos incluyen vinilo, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo y similares.

"Alquinilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada, insaturada, que contiene al menos un triple enlace y, opcionalmente, al menos un doble enlace, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, y que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferentemente de dos a ocho átomos de carbono (alquinilo C₂-C₈) o de dos a seis átomos de carbono (alquinilo C₂-C₆). Los radicales alquinilo representativos incluyen -C≡CH, -C≡C(CH₃), -C≡C(CH₂CH₃), -CH₂C≡CH, -CH₂C≡C(CH₃), -CH₂C≡C(CH₂CH₃) y similares.

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR_a en donde R_a es un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, como se ha definido anteriormente, que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido.

"Alquilamino" se refiere a un radical de la fórmula -NHR_a o -NR_aR_a en donde cada R_a es, independientemente, un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, como se ha definido anteriormente, que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilamino puede estar opcionalmente sustituido.

"Tioalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -SR_a en donde R_a es un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, como se ha definido anteriormente, que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo tioalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Ariolo" se refiere a sistemas de anillos de hidrocarburos aromáticos, monocíclicos o multicíclicos, que consisten únicamente en átomos de hidrógeno y carbono y que contienen de 6 a 19 átomos de carbono, donde el sistema de anillos puede estar parcial o totalmente saturado, por ejemplo, fenilo, bifenilo, antraceno, naftilo y similares.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático, monocíclico o policíclico, que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados, que tiene de tres a quince átomos de carbono, que tiene preferentemente de tres a diez átomos de carbono (cicloalquilo C₃-C₁₀) y que está saturado o insaturado. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantina, norbornano, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptano y similares.

"Heteroarilo" o "anillo de heteroarilo" se refiere a un radical de anillo aromático de 5 a 18 miembros que consiste en de tres a diecisiete átomos de carbono y de uno a diez heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de la presente invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico que puede incluir sistemas de anillo condensados o puenteados; los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los radicales heteroarilo incluyen, por ejemplo, azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, naftilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tiofenilo (*es decir*, tienilo) y similares.

"Anillo heterocíclico" incluye grupos tanto "heterociclilo" como "heteroarilo".

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 18 miembros que consiste en de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a diez heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico que puede incluir sistemas de anillo condensados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado. Los radicales heterociclilo incluyen, por ejemplo, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxirano, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo y similares.

Los radicales heteroarilo y heterociclilo representativos incluyen: anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, tales como pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, dihidropiridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4*H*-1,2,4-triazolilo, 1*H*-1,2,3-triazolilo, 2*H*-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo, (por ejemplo, 1*H*-tetrazolilo, 2*H* tetrazolilo, etc.); anillos de 3 a 8 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, tales como pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, tales como indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolizino, benzoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo; anillos de 3 a 8 miembros insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.); anillos de 3 a 8 miembros saturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como morfolinilo; grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo (por ejemplo, 2*H*-1,4-benzoxazinilo, etc.); anillos de 3 a 8 miembros insaturados que contienen de 1 a 3 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.); anillos de 3 a 8 miembros saturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como tiazolidinilo; anillos de 3 a 8 miembros saturados e insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre, tales como tienilo, dihidroditianilo, dihidroditiinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirano; anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazinilo (por ejemplo, 2*H*-1,4-benzotiazinilo, etc.), dihidrobenzotiazinilo (por ejemplo, 2*H*-3,4-dihidrobenzotiazinilo, etc.), anillos de 3 a 8 miembros insaturados que contienen átomos de oxígeno, tales como furilo; anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno, tales como benzodioxolilo (por ejemplo, 1,3-benzodioxolilo, etc.); anillos de 3 a 8 miembros insaturados que contienen un átomo de oxígeno y de 1 a 2 átomos de azufre, tales como dihidrooxatiinilo; anillos de 3 a 8 miembros saturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 2 átomos de azufre, tales como 1,4-oxatiano; anillos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre, tales como benzotienilo, benzoditiinilo; y anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen un átomo de oxígeno y de 1 a 2 átomos de oxígeno, tales como benzoxatiinilo. El grupo heterociclilo también incluye aquellos descritos anteriormente en los que uno o más átomos de S en el anillo están doblemente enlazados a uno o dos átomos de oxígeno (sulfóxidos y sulfonas). Por ejemplo, los grupos heterociclilo incluyen tetrahidrotiofenilo, óxido de tetrahidrotiofenilo y 1,1-dióxido de tetrahidrotiofenilo. Los grupos heterociclilo preferidos contienen 5 o 6 miembros de anillo. Los grupos heterociclilo más preferidos incluyen morfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiomorfolina, tiomorfolina en que el átomo de S de la tiomorfolina está unido a uno o más átomos de O, pirrol, homopiperazina, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, oxazol, quinuclidina, tiazol, isoxazol, furano y tetrahydrofurano.

El término "sustituido" usado en la presente memoria significa cualquiera de los grupos anteriores (*es decir*, alquilo, alquenilo, alquino, alquilamino, alcoxi, alquiltio, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y/o heterociclilo) en donde al menos un

átomo de hidrógeno está reemplazado por un enlace a un átomo distinto de hidrógeno, tal como: un átomo de halógeno, tal como F, Cl, Br e I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos de sulfuro de alquilo y arilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos trialkilsililo, grupos dialkylarilsililo, grupos alkylarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en otros diversos grupos. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en que uno o más enlaces están reemplazados por un enlace de mayor orden (por ejemplo, un enlace doble o triple) a un heteroátomo, tal como oxígeno en los grupos oxo, carbonilo, carboxilo y éster; y nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. "Sustituido" significa además cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más enlaces están reemplazados por un enlace a un grupo alquilo, alqueno, alquino, amino, arilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, imino, nitro, oxo o tioxo. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ y $-SO_2NR_gR_h$. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. En lo anterior, R_g y R_h son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquilamino, alquilitio, arilo, cicloalquilo, heterociclilo y/o heteroarilo. Además, los sustituyentes anteriores también pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más de los sustituyentes anteriores.

Por ejemplo, los grupos alquilo sustituido representativos incluyen trifluorometilo. Los grupos heteroarilo y heterociclilo representativos incluyen 2-metilbenzoimidazolilo, 5-metilbenzoimidazolilo, 5-clorobenzotiazolilo, 1-metilpiperazinilo y 2-cloropiridilo. Los grupos arilo sustituido representativos incluyen toliilo e hidroxifenilo. Otros sustituyentes representativos incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2OH$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NH_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHSO_2CH_3$ y $-NHCOC_2H_5$.

"Amino" se refiere al radical $-NH_2$.

"Ciano" se refiere al radical $-CN$.

"Halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

"Hidroxilo" se refiere al radical $-OH$.

"Imino" se refiere al sustituyente $=NH$.

"Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

"Oxo" se refiere al sustituyente $=O$.

"Tioxo" se refiere al sustituyente $=S$.

"Condensado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en la presente memoria que está condensada a una estructura de anillo existente en los compuestos de la presente invención. Cuando el anillo condensado es un anillo de heterociclilo o un anillo de heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura de anillo existente, que se convierte en parte del anillo de heterociclilo condensado o del anillo de heteroarilo condensado, puede reemplazarse con un átomo de nitrógeno.

El término "protegido" con respecto a grupos hidroxilo, grupos amina y grupos sulfhidrilo se refiere a formas de estas funcionalidades que están protegidas frente a una reacción no deseada con un grupo protector conocido por los expertos en la materia, tales como aquellos expuestos en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, (3ª Edición, 1999) que pueden añadirse o retirarse usando los procedimientos expuestos en la presente memoria. Los ejemplos de grupos hidroxilo protegidos incluyen éteres de sililo, tales como aquellos obtenidos mediante reacción de un grupo hidroxilo con un reactivo, tal como t-butildimetilclorosilano, trimetilclorosilano, triisopropilclorosilano, trietilclorosilano; éteres de metilo y etilo sustituidos, tales como éter de metoximetilo, éter de metiltiommetilo, éter de benciloximetilo, éter de t-butoximetilo, éter de 2-metoxietoximetilo, éteres de tetrahidropirano, éter de 1-etoxietilo, éter de alilo, éter de bencilo; ésteres tales como benzoilformato, formato, acetato, tricloroacetato y trifluoroacetato. Los ejemplos de grupos amina protegidos incluyen amidas, tales como formamida, acetamida, trifluoroacetamida y benzamida; imidas, tales como ftalamida y ditiussuccinimida; y otros. Los ejemplos de grupos sulfhidrilo protegidos incluyen tioéteres, tales como tioéter de S-bencilo y tioéter de S-4-picolilo; derivados de S-metilo sustituidos, tales como hemitio, ditio y aminotio acetales; y otros.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal con una base inorgánica, una base orgánica, un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un aminoácido básico o ácido. Como sales de bases inorgánicas, la invención incluye, por ejemplo, metales alcalinos, tales como sodio o potasio; metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio o aluminio; y amoniaco. Como sales de bases orgánicas, la invención incluye, por ejemplo, trimetilamina,

trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina. Como sales de ácidos inorgánicos, la presente invención incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido borhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Como sales de ácidos orgánicos, la presente invención incluye, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Como sales de aminoácidos básicos, la presente invención incluye, por ejemplo, arginina, lisina y ornitina. Los aminoácidos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido aspártico y ácido glutámico.

La expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que se hidrolizan in vivo e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto parental o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, aquellos derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, en particular, los ácidos alcanico, alquenoico, cicloalcanico y alcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenoilo tiene ventajosamente no más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

La expresión "profármaco farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria, se refiere aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin causar de manera indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, conmensurado con una relación beneficio/riesgo razonable y eficaz para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, en los casos donde sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente in vivo para proporcionar el compuesto parental de la fórmula anterior, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. Se proporciona una discusión exhaustiva en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la serie A.C.S. Symposium, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

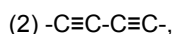
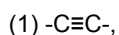
La expresión "agente antibacteriano" se refiere a agentes sintetizados o modificados en el laboratorio que tienen actividad bactericida o bacteriostática. Un agente "activo" en este contexto inhibirá el crecimiento de *P. aeruginosa* y otras bacterias Gram-negativas. La expresión "inhibir el crecimiento" indica que se reduce la velocidad de aumento en el número de una población de una bacteria particular. Por lo tanto, el término incluye situaciones en que la población bacteriana aumenta pero a una velocidad reducida, así como situaciones en donde se detiene el crecimiento de la población, así como situaciones donde el número de bacterias en la población se reduce o incluso se elimina la población. Si se emplea un ensayo de actividad enzimática para explorar respecto de inhibidores, se pueden efectuar modificaciones en la captación/eflujo, solubilidad, semivida, etc. de los compuestos para correlacionar la inhibición enzimática con la inhibición del crecimiento. La actividad de los agentes antibacterianos no se limita necesariamente a bacterias, sino que también puede incluir actividad contra parásitos, virus y hongos.

La presente invención también incluye inhibidores de LpxC marcados isotópicamente, que son estructuralmente idénticos a aquellos desvelados en la presente memoria, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y de dichos profármacos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos en que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos de tritio, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida aumentada in vivo o requerimientos de dosificación reducidos e incluso pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo procedimientos conocidos o citados y mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Tal como se ha indicado anteriormente, en un aspecto, la presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1.

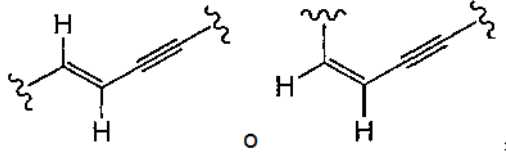
Por ejemplo, A puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$.

En ciertas realizaciones de las realizaciones anteriores, G se selecciona entre el grupo que consiste en:

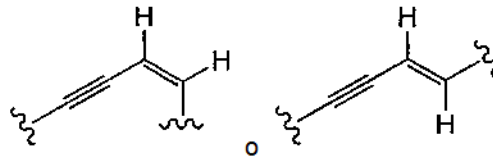




Por ejemplo, G puede ser $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C\equiv C-$, $-CH=CH-C\equiv C-$ o $-C\equiv C-CH=CH-$. En realizaciones en donde G es $-CH=CH-C\equiv C-$, G puede tener una de las siguientes estructuras:



5 y en realizaciones en donde G es $-C=C-CH=CH-$, G puede tener una de las siguientes estructuras:



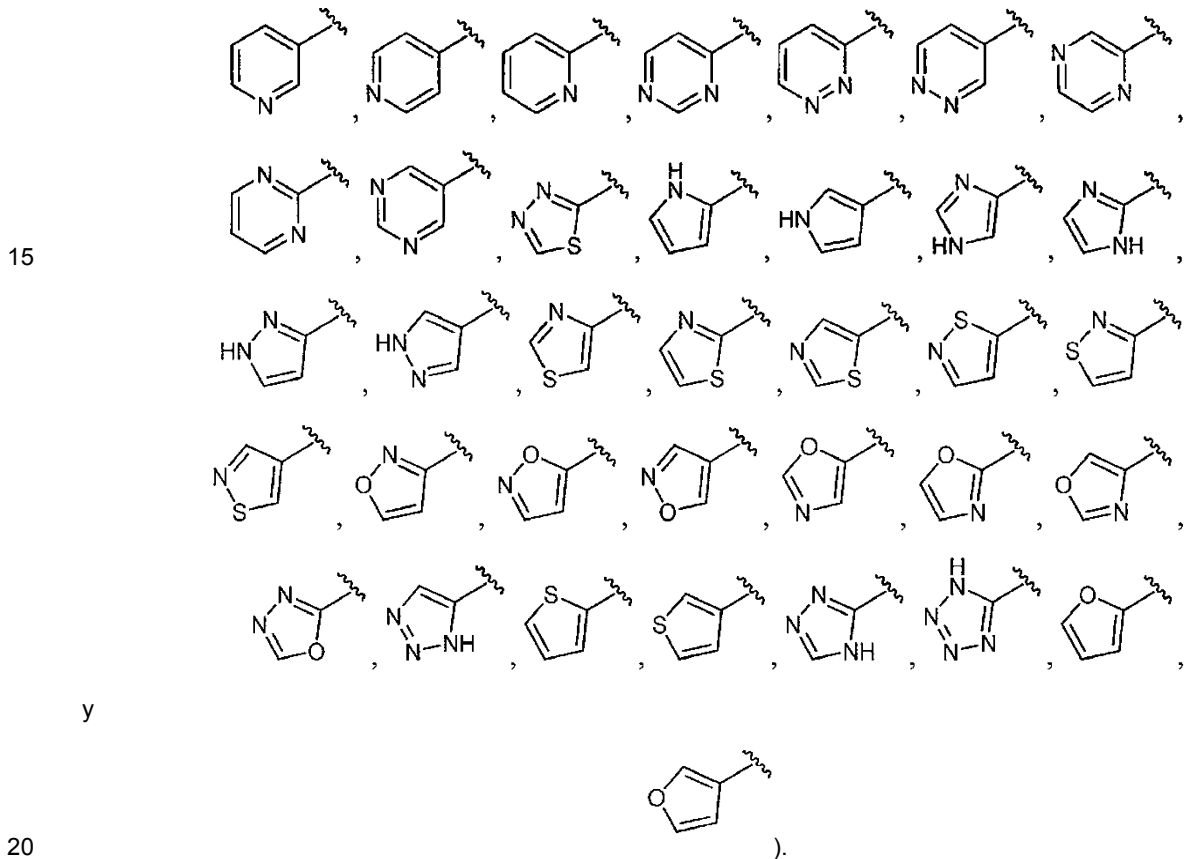
En ciertas realizaciones de las realizaciones anteriores, X es $-(C=O)NR_4-$. Por ejemplo, X puede ser $-(C=O)NH-$.

En ciertas realizaciones de las realizaciones anteriores, n es 0,

En ciertas realizaciones de las realizaciones anteriores, R_3 es H.

10 En ciertas realizaciones de las realizaciones anteriores, Y es arilo sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, Y puede ser fenilo sustituido o sin sustituir.

En ciertas realizaciones de las realizaciones anteriores, D está presente. Por ejemplo, D puede ser heteroarilo sustituido o sin sustituir (tal como, por ejemplo, un heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en:



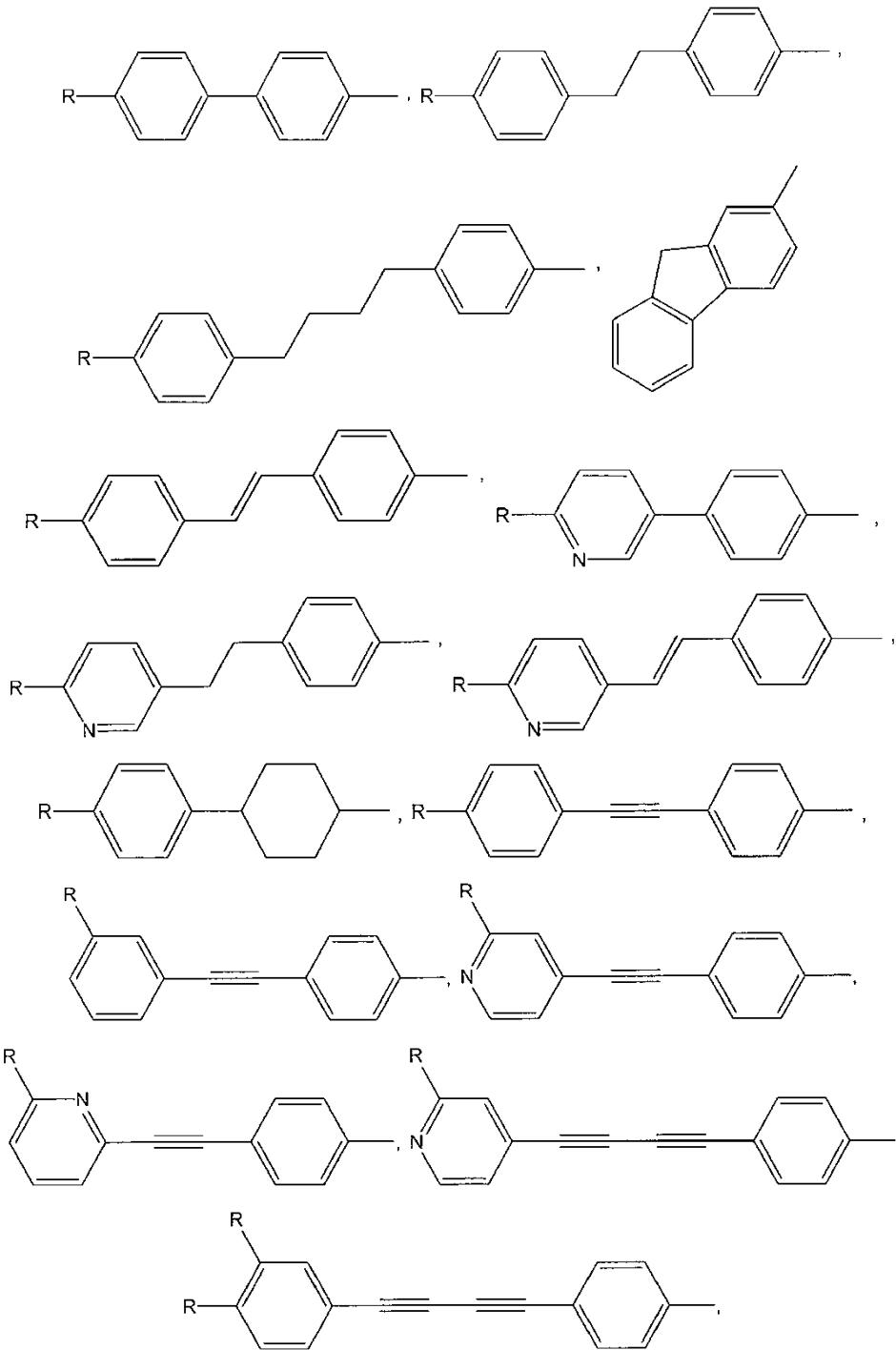
Como alternativa, D puede ser arilo sustituido o sin sustituir (tal como, por ejemplo, fenilo sustituido o sin sustituir).

En otras realizaciones concretas de las realizaciones anteriores, D está ausente.

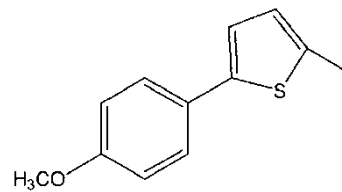
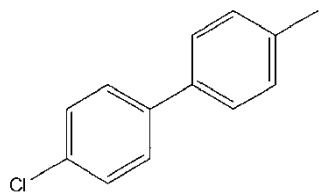
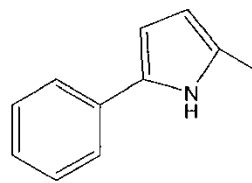
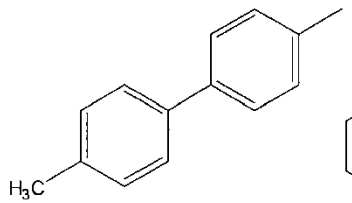
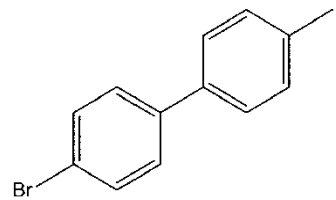
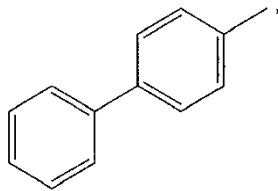
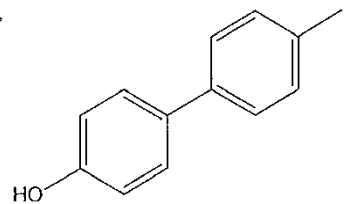
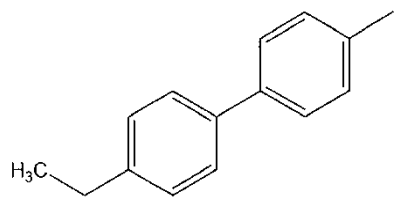
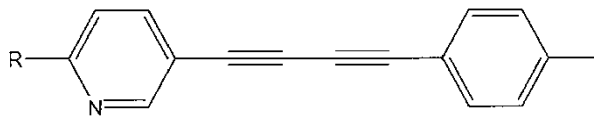
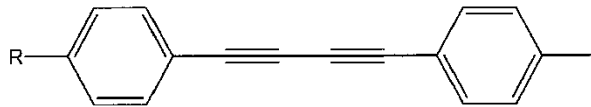
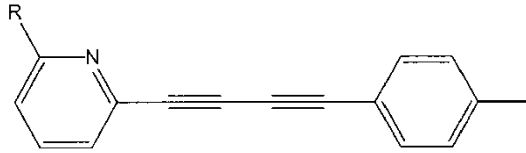
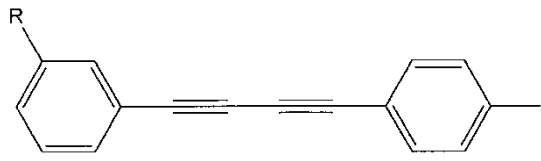
En ciertas realizaciones de las realizaciones anteriores, L está presente. Por ejemplo, L puede ser alquilo sustituido o sin sustituir (tal como -CH₃-) o L puede ser -CH₂-NH-.

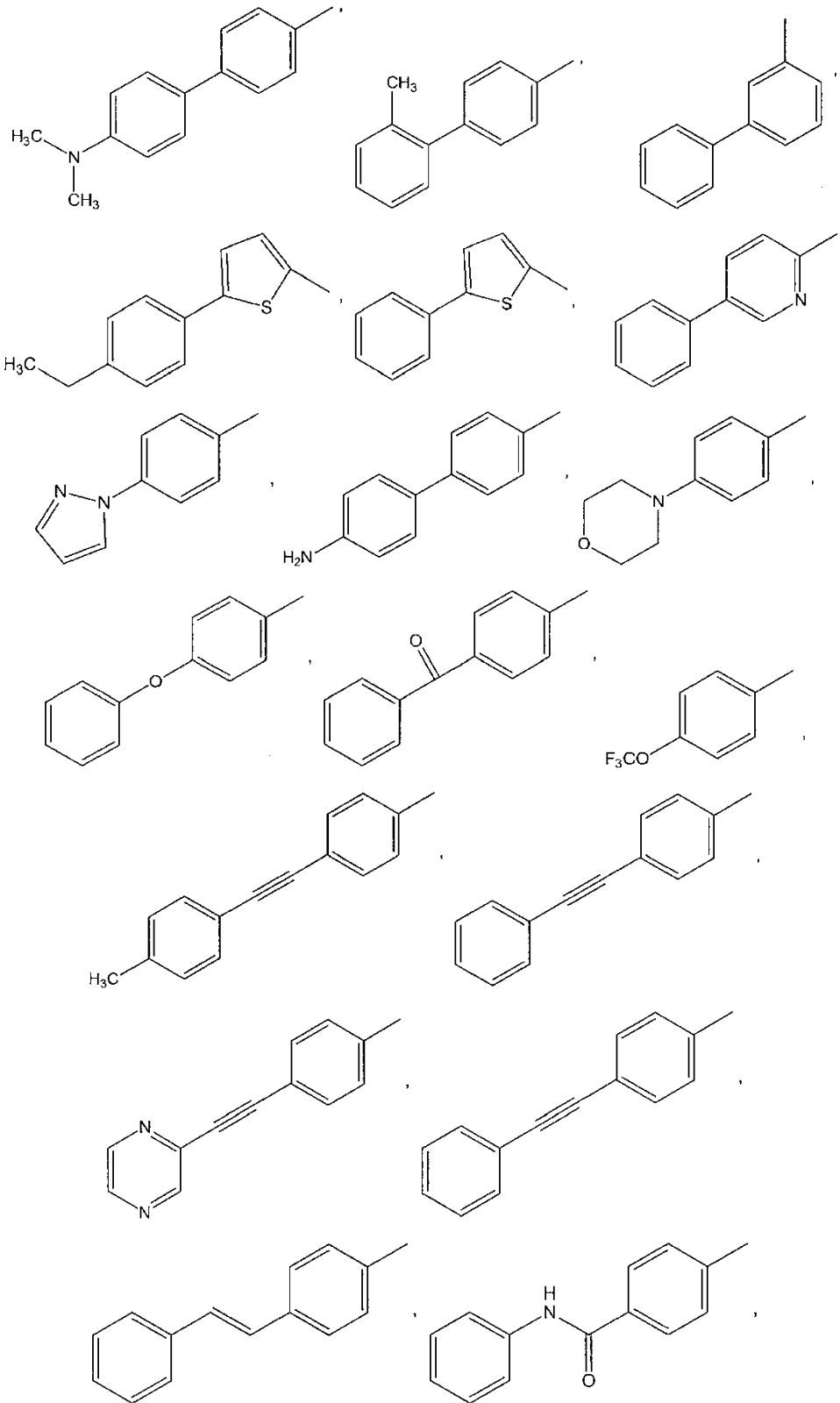
En otras realizaciones concretas de las realizaciones anteriores, L está ausente.

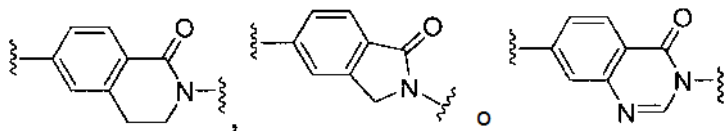
- 5 En varias otras realizaciones de todas las realizaciones anteriores, E-L-D-G-Y tomados en conjunto, pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en:



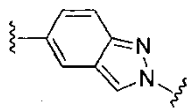
10







En otras realizaciones más específicas, Y puede ser un heterociclilo o heteroarilo bicíclico sustituido o sin sustituir y X puede estar ausente. EN dichas realizaciones, Y puede ser:



5 En varias otras realizaciones de todas las realizaciones anteriores, A contiene al menos un átomo de halógeno.

En otro aspecto, la memoria descriptiva desvela un método para inhibir una enzima desacetilasa en una bacteria Gram-negativa, afectando de este modo al crecimiento bacteriano, que comprende administrar a un paciente que necesite dicha inhibición un compuesto de fórmula (I).

10 En otro aspecto, la memoria descriptiva desvela un método para inhibir a LpxC, modulando de este modo la virulencia de una infección bacteriana, que comprende administrar a un paciente que necesite dicha inhibición un compuesto de fórmula (I). En ciertas realizaciones del método para inhibir a LpxC usando un compuesto de fórmula (I), el valor de CI_{50} del compuesto es menor que o igual a 10 μM con respecto a LpxC. En otras realizaciones, el valor de CI_{50} es menor que o igual a 1 μM , es menor que o igual a 0,1 μM , es menor que o igual a 0,050 μM , es menor que o igual a 0,030 μM , es menor que o igual a 0,025 μM o es menor que o igual a 0,010 μM .

15 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un sujeto con una infección por bacterias Gram-negativas que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad antibacterianamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el sujeto puede ser un mamífero y en algunas realizaciones, un ser humano.

20 En otro aspecto, la memoria descriptiva desvela un método para administrar una cantidad inhibidora de un compuesto de fórmula (I) a bacterias Gram-negativas fermentadoras o no fermentadoras. En una realización más específica del método para administrar una cantidad inhibidora de un compuesto de fórmula (I) a bacterias Gram-negativas fermentadoras o no fermentadoras, las bacterias Gram-negativas se seleccionan entre el grupo que consiste en *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Acinetobacter*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus*, *Francisellaceae* (*Francisella tularensis*) y *Neisseria species*.

25 En otro aspecto, la memoria descriptiva desvela un método para administrar una cantidad inhibidora de un compuesto de fórmula (I) a bacterias Gram-negativas, tales como las *Enterobacteriaceae* que se selecciona entre el grupo que consiste en organismos tales como *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Providencia*, *Yersinia* (*Yersinia pestis*), *Morganella*, *Cedecea*, y *Edwardsiella species* y *Escherichia coli*.

30 En otro aspecto, la invención proporciona una composición o formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En otro aspecto, la memoria descriptiva desvela un método para coadministrar un compuesto de fórmula (I) con otros agentes terapéuticos que se seleccionan por su utilidad particular contra la afección que se esté tratando. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) es útil junto con otros agentes antibacterianos. El compuesto de fórmula (I) aumenta la sensibilidad de las bacterias Gram-negativas a las clases existentes de antibacterianos. Las combinaciones de los compuestos divulgados en la presente memoria con otros agentes antibacterianos están dentro del alcance de la invención. Dichos agentes antibacterianos incluyen eritromicina, rifampicina, ácido nalidíxico, carbenicilina, bacitracina, cicloserina, fosfomicina y vancomicina.

40 Una infección bacteriana tratada con los compuestos de la invención puede ser una infección primaria o una coinfección causada por una especie de bacteria y uno o más agentes infecciosos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en bacterias, virus, parásitos y hongos.

45 El término "tratar", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a revertir, aliviar, inhibir el progreso de o prevenir el trastorno o afección al que dicho término se aplica, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", tal como se usa en la presente memoria, se refiere al acto de tratar, según se ha definido "tratar" inmediatamente antes.

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar afecciones causadas por la producción bacteriana de endotoxina y en particular, por bacterias Gram-negativas y bacterias que usan LpxC en la biosíntesis de

lipopolisacárido (LPS) o endotoxina.

Los compuestos de la invención también son útiles en las afecciones que están causadas o exacerbadas por la producción bacteriana de lípido A y LPS o endotoxina, tales como la septicemia, el choque séptico, la inflamación sistémica, la inflamación localizada, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica (EABC). Para estas afecciones, el tratamiento incluye la administración de un compuesto de la invención o de una combinación de compuestos de la invención, opcionalmente con un segundo agente, en donde el segundo agente es un segundo agente antibacteriano o un segundo agente no antibacteriano.

Para la septicemia, el choque séptico, la inflamación sistémica, la inflamación localizada, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC), los segundos agentes no antibacterianos preferidos incluyen antiendotoxinas, incluyendo anticuerpos de unión al receptor de endotoxina, anticuerpos de unión a endotoxinas, anticuerpos anti-proteína de unión a CD14, anticuerpos anti-proteína de unión a lipopolisacárido e inhibidores de tirosina cinasa.

En el tratamiento de las infecciones graves o crónicas del sistema respiratorio, los compuestos de la presente invención pueden usarse también con segundos agentes no antibacterianos mediante inhalación. Los agentes no antibacterianos representativos usados en este tratamiento incluyen esteroides antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios no esteroideos, broncodilatadores, mucolíticos, agentes terapéuticos contra el asma y tensioactivos para los fluidos pulmonares. En particular, el agente no antibacteriano puede seleccionarse entre un grupo que consiste en albuterol, salbuterol, budesónida, beclometasona, dexametasona, nedocromilo, beclometasona, fluticasona, flunisolida, triamcinolona, ibuprofeno, rofecoxib, naproxeno, celecoxib, nedocromilo, ipratropio, metaproterenol, pirbuterol, salmeterol, formoterol, indacaterol, broncodilatadores, mucolíticos, calfactant, beractant, poractant alfa, surfaxina y pulmozima (también denominada domasa alfa).

Los compuestos de la invención pueden usarse solos o en combinación con un segundo agente antibacteriano para el tratamiento de una infección grave o crónica del tracto respiratorio, incluyendo infecciones pulmonares graves y nosocomiales, tales como aquellas causadas por *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxitoca*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Providencia stuartii* y *Citrobacter freundii*, infecciones pulmonares comunales, tales como aquellas causadas por especies de *Haemophilus Influenzae*, *Legionella*, *Moraxella catarrhalis*, *Branhamella catarrhalis*, *Enterobacter species*, *Acinetobacter species*, *Klebsiella species*, y *Proteus species* e infecciones causadas por otras especies bacterianas, tales como *Neisseria species*, *Shigella species*, *Salmonella species*, *Helicobacter pylori*, *Vibrionaceae* y *Bordetella species* así como las infecciones causadas por *Brucella species*, *Francisella tularensis* y/o *Yersinia Pestis*.

Cuando se usan para tratar a sujetos infectados con infecciones por bacterias Gram-negativas, los compuestos de la presente invención pueden usarse para sensibilizar a las bacterias Gram-negativas a los efectos de un segundo agente.

Cuando los compuestos de la presente invención se usan junto con un segundo agente antibacteriano, los ejemplos de agentes antibacterianos pueden seleccionarse entre los siguientes grupos:

- (1) Macrólidos o cetólidos tales como eritromicina, azitromicina, claritromicina y telitromicina;
- (2) Beta-lactamas, tales como penicilina G, penicilina V, metilicina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocilina, cepalotina, cefapirina, cefradina, cefaloridina, cefazolina, cefamandol, cefuroxima, cefalexina, cefprozilo, cefaclor, loracarbef, cefoxitina, cefmetazol, cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixima, cefpodoxima, ceftibuten, cefdinir, cefpiroma, cefepima, aztreonam, imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem, ceftobiprol y ceftarolina;
- (3) Quinolonas, tales como ácido nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacin, pefloxacin, enoxacin, ofloxacin, levofloxacin, ciprofloxacino, temafloxacin, lomefloxacino, fleroxacin, grepafloxacin, sparfloxacin, trovafloxacin, clinafloxacino, gatifloxacin, moxifloxacin, sitafloxacin, garenoxacin, gemifloxacin y pazufloxacin;
- (4) Sulfonamidas antibacterianas y sulfanilamidas antibacterianas, incluyendo ácido para-aminobenzoico, sulfadiazina, sulfisoxazol, sulfametoxazol y sulfatidina;
- (5) Aminoglucósidos tales como estreptomina, neomicina, kanamicina, paromicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, espectinomina, sisomicina, dibekacina e isepamicina;
- (6) Tetraciclinas, tales como tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, metaciclina, tigeciclina, doxiciclina;
- (7) Rifamicinas, tales como rifampicina (también denominada rifampina), rifapentina, rifabutina,

benzoxazinorrifamicina y rifaximina;

(8) Lincosamidas, tales como lincomicina y clindamicina;

(9) Glucopéptidos, tales como telavancina, vancomicina y teicoplanina o lipopéptidos, tales como daptomicina;

(10) Estreptograminas, tales como quinupristina y daflopristina;

5 (11) Oxazolidinonas, tales como linezolida;

(12) Polimixina, colistina y colimicina; y

(13) Trimetoprima y bacitracina.

10 El segundo agente antibacteriano puede administrarse en combinación con los compuestos de la presente invención, en donde el segundo agente antibacteriano se administra antes de, de manera simultánea o después del compuesto o los compuestos de la presente invención. Cuando se desea la administración simultánea de un compuesto de la invención con un segundo agente y la vía de administración es la misma, entonces puede formularse un compuesto de la invención con un segundo agente en la misma forma de dosificación. Un ejemplo de una forma de dosificación que contiene un compuesto de la invención y un segundo agente es un comprimido o una cápsula.

15 Cuando se usan para tratar una infección grave o crónica del tracto respiratorio, los compuestos de la invención pueden usarse solos o en combinación con un segundo agente antibacteriano administrado por vía inhalatoria. En el caso de inhalación, un segundo agente antibacteriano preferido se selecciona entre un grupo que consiste en tobramicina, gentamicina, aztreonam, ciprofloxacino, polimixina, colistina, colimicina, azitromicina y caritromicina.

Composiciones farmacéuticas

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulada junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa una carga, diluyente, material encapsulante o adyuvante de formulación de cualquier tipo no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son

25 azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz o aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar;

30 agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tamponadas con fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el

35 criterio del formulador. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y a otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como mediante polvos, pomadas o gotas), bucal, o en forma de una pulverización oral o nasal o una formulación en aerosol líquido o en polvo seco para inhalación.

40 Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en concreto, aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, colza y sésamo),

45 glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Aparte de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

50 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio U.S.P e isotónica. Además, convencionalmente se usan aceites estériles no volátiles como medio disolvente o de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no

55 volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos, tales como ácido oleico.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través un filtro que retenga las bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

5 Para prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable frenar la absorción del fármaco de las inyecciones subcutáneas o intramusculares. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, puede lograrse la absorción retardada de un fármaco administrado por vía parenteral disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. Las formas en depósito inyectables se preparan formando matrices de microcápsulas del fármaco en polímeros biodegradables, tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, puede controlarse la velocidad de liberación de fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También pueden prepararse formulaciones inyectables en depósito atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

15 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y que por lo tanto se derriten en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

20 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el principio activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina, f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina dura y blanda usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de elevado peso molecular y similares.

35 Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere los principios activos única o preferencialmente en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina dura y blanda usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de elevado peso molecular y similares.

45 Los principios activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el principio activo puede estar mezclado con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, tal como es habitual, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la compresión y otros adyuvantes de la compresión, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere los principios activos única o preferencialmente en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El principio activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier

conservante o tampón necesario según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y similares también se contemplan como dentro del alcance de la presente invención.

5 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un principio activo de la presente invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de los mismos.

10 Las composiciones de la invención también pueden formularse para su administro como un aerosol líquido o un polvo seco inhalable. Las formulaciones en aerosol líquido pueden nebulizarse predominantemente en tamaños de partícula que puedan suministrarse a los bronquiolos terminales y respiratorios, en donde residen las bacterias en pacientes con infecciones bronquiales, tales como la bronquitis crónica y la neumonía. Normalmente, las bacterias patógenas están presentes a lo largo de las vías respiratorias hasta los bronquios, bronquiolos y el parénquima pulmonar, particularmente en los bronquiolos terminales y respiratorios. Durante la exacerbación de la infección, las bacterias también pueden estar presentes en los alvéolos. Las formulaciones en aerosol líquido y en polvo seco inhalable se suministran preferentemente a través del árbol endobronquial hasta los bronquiolos terminales y en última instancia, al tejido parenquimal.

15 Las formulaciones en aerosol de la invención pueden suministrarse usando un dispositivo formador de aerosol, tal como un nebulizador de chorro, de placa porosa vibratoria o ultrasónico, seleccionado preferentemente para permitir la formación de partículas de aerosol que tienen un diámetro medio predominantemente entre 1 a 5 μm . Además, la formulación tiene una fuerza iónica de osmolaridad y una concentración de cloruro equilibradas y el volumen aerosolizable mínimo para suministrar una dosis eficaz de los compuestos de la invención al sitio de infección.

20 Además, la formulación aerosolizada preferentemente no afecta negativamente a la funcionalidad de las vías respiratorias y no provoca efectos secundarios no deseables.

25 Los dispositivos de aerosolización adecuados para la administración de formulaciones en aerosol de la invención incluyen, por ejemplo, nebulizadores de chorro, de placa porosa vibratoria, ultrasónicos e inhaladores de polvo seco energizados, que son capaces de nebulizar la formulación de la invención en un tamaño de partícula de aerosol predominantemente en el intervalo de tamaño de 1-5 μm . Predominantemente, en esta aplicación, significa que al menos el 70 % pero preferentemente más del 90 % de todas las partículas de aerosol generadas están en el intervalo de 1 a 5 μm . Un nebulizador de chorro funciona mediante presión de aire para romper una solución líquida en gotas de aerosol. Los nebulizadores de placa porosa vibratoria funcionan usando un vacío sónico producido por una placa porosa que vibra rápidamente para extruir una gota de disolvente a través de una placa porosa. Un nebulizador ultrasónico funciona mediante un cristal piezoeléctrico que cizalla un líquido en pequeñas gotas de aerosol. Hay disponible una variedad de dispositivos adecuados, incluyendo, por ejemplo, los nebulizadores de placa porosa vibratoria AeroNeb y AeroDose (AeroGen, Inc., Sunnyvale, Calif.), los nebulizadores Sidestream7 (Medic-Aid Ltd., West Sussex, England), los nebulizadores de chorro Pari LC7 y Pari LC Star7 (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Va.), y los nebulizadores por ultrasonidos Aerosonic (DeVilbiss Medizinische Produkte (Alemania) GmbH, Heiden, Alemania) y UltraAire7 (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, 111.).

30

35

Los compuestos de la invención también pueden formularse para su uso como polvos y pulverizaciones tópicos que pueden contener, además de los compuestos de la presente invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener además propulsores convencionales, tales como clorofluorohidrocarburos.

40 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar el suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana que controle la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico.

45 Según los compuestos para su uso en el tratamiento de la presente invención, las infecciones bacterianas se tratan o previenen en un paciente, tal como un ser humano o un mamífero inferior administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, en las cantidades y durante un tiempo necesario para lograr el resultado deseado. Por "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención se entiende una cantidad suficiente del compuesto para tratar las infecciones bacterianas, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el médico tratante dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente concreto dependerá de una diversidad de factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos empleados en combinación o coincidentemente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

50

55

La dosis diaria total de los compuestos de la presente invención administrada a un ser humano o a otro mamífero en

una sola dosis o en dosis divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal o más normalmente de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones monodosis pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para formar la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de 10 mg a 2000 mg del compuesto (o de los compuestos) de la presente invención por día en dosis individuales o múltiples.

Los métodos de formulación se conocen bien en la técnica y se desvelan, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19ª Edición (1995). Las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente invención pueden estar en forma de soluciones o suspensiones líquidas estériles no pirógenas, cápsulas recubiertas, supositorios, polvos liofilizados, parches transdérmicos u otras formas conocidas en la técnica.

Un "kit", tal como se usa en la presente solicitud, incluye un envase para contener las composiciones farmacéuticas y también puede incluir envases divididos, tales como una botella dividida o un paquete de papel de aluminio dividido. El envase puede tener cualquier forma convencional, tal como se conoce en la técnica que esté compuesto de cualquier material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o cartón, una botella o tarro de vidrio o plástico, una bolsa resellable (por ejemplo, para contener una "recarga" o comprimidos para ponerlos en un envase diferente) o un paquete blíster con dosis individuales para extraerlas del paquete según la pauta terapéutica. El envase empleado puede depender de la forma de dosificación exacta que se emplee, por ejemplo, no se usaría generalmente una caja de cartón para contener una suspensión líquida. Es factible emplear más de un envase de manera conjunta en un solo envase para comercializar una sola forma de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en un bote que a su vez está contenido en una caja.

Un ejemplo de dicho kit es lo que se denomina un paquete de blíster. Los paquetes de blíster se conocen bien en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación farmacéutica unitarias (comprimidos, cápsulas y similares). Los paquetes de blíster consisten generalmente en una lámina de un material relativamente rígido con una lámina de un material plástico preferentemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman huecos en la película plástica. Los huecos tienen la forma y tamaño de los comprimidos o cápsulas individuales que se van a envasar o pueden tener un tamaño y forma para acomodar varios comprimidos y/o cápsulas que se vayan a envasar. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en los huecos y se cierra herméticamente la lámina de material relativamente rígido contra la película de plástico en la cara de la lámina que está en la dirección opuesta en la que se formaron los huecos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se cierran herméticamente de manera individual o de manera colectiva, según se desee, en los huecos entre la película de plástico y la lámina. Preferentemente, la fuerza de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas pueden retirarse del paquete blíster aplicando presión manual sobre los huecos, mediante lo cual se forma una abertura en la lámina en el sitio de los huecos. El comprimido o cápsula puede retirarse a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio escrito, en donde el recordatorio escrito es del tipo que contiene información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico u otro profesional sanitario o sujeto, por ejemplo, en forma de números a lado de los comprimidos o cápsulas, correspondiendo los números con los días del régimen en que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas especificados de este modo o en forma de una tarjeta que contiene el mismo tipo de información. Otro ejemplo de dicho recordatorio es un calendario impreso sobre la tarjeta, por ejemplo, del modo siguiente "Primera semana, Lunes, Martes, ..." etc... "Segunda semana, Lunes, Martes..." etc. Serán evidentes otras variantes de recordatorios. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varios comprimidos o cápsulas que se tomarán en un día determinado. Cuando el kit contiene composiciones separadas, una dosis diaria de una o más composiciones del kit puede consistir en un comprimido o cápsula mientras que una dosis diaria de las otra una o más composiciones del kit puede consistir en varios comprimidos o cápsulas.

Otra realización específica de un kit es un dispensador diseñado para dispersar las dosis diarias una cada vez en el orden de su uso previsto. Preferentemente, el dispensador está dotado de un recordatorio, para facilitar adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de dicho recordatorio es un contador mecánico, que indica que número de dosis diarias que se han suministrado. Otro ejemplo de dicho recordatorio es un microchip de memoria alimentado por una batería, acoplado a un visor de cristal líquido o una señal de recordatorio audible que, por ejemplo, lee la fecha en la que se ha tomado la última dosis y/o que recuerda cuando debe tomarse la siguiente dosis.

Los kits de la presente invención también pueden incluir, además de inhibidores de LpxC, uno o más compuestos adicionales farmacéuticamente activos. Preferentemente, el compuesto adicional es otro inhibidor de LpxC u otro compuesto útil para las infecciones bacterianas. Los compuestos adicionales pueden administrarse en la misma forma de dosificación que el inhibidor de LpxC o en diferentes formas de dosificación. De manera similar, los compuestos adicionales pueden administrarse a la vez que el inhibidor de LpxC o en momentos diferentes.

Las composiciones de los presentes compuestos también pueden usarse en combinación con otros agentes antibacterianos conocidos de espectro similar para (1) potenciar de manera sinérgica el tratamiento de infecciones Gram-negativas graves abarcadas por el espectro de este compuesto o (2) añadir cobertura en las infecciones

graves en las que se sospecha que hay múltiples organismos en las que puede ser necesario otro agente con un espectro diferente además de este compuesto. Los agentes potenciales incluyen miembros de los aminoglucósidos, penicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas, macrólidos, gluco péptidos, lipopéptidos y oxazolidinonas. El tratamiento puede implicar la administración de una composición que contenga ambos agentes activos o la administración de los compuestos de la invención seguida de o precedida de la administración de un agente antibacteriano activo adicional.

Métodos de caracterización y purificación

En referencia a los ejemplos siguientes, los compuestos de la invención se caracterizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un sistema de cromatografía Waters Millennium con un módulo de separación 2690 (Milford, Mass.). Las columnas analíticas fueron Alltima C-18 de fase reversa de 4,6 x 250 mm de Alltech (Deerfield, Ill.). Se usó un gradiente de elución, partiendo típicamente de acetonitrilo al 5 %/agua al 95 % y progresando a acetonitrilo al 100 % durante un periodo de 40 minutos. Todos los disolventes contenían ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1 %. Los compuestos se detectaron mediante absorción de luz ultravioleta (UV) a 220 o 254 nm. Los disolventes de HPLC fueron de Burdick y Jackson (Muskegan, Mich.) o Fisher Scientific (Pittsburg, Pa.). En algunos casos, la pureza se evaluó mediante cromatografía en capa fina (TLC), placas de gel de sílice con soporte de vidrio o plástico, tales como, por ejemplo, láminas flexibles de gel de sílice Baker-Flex 1 B2-F. Los resultados de las TLC se detectaron visual y fácilmente con luz ultravioleta o empleando vapor de yodo y otras diversas técnicas de tinción conocidas.

El análisis de espectrometría de masas se llevó a cabo en uno de dos instrumentos de LCMS: un sistema Waters. (Alliance HT HPLC y un espectrómetro de masas Micromass ZQ; Columna: Eclipse XDB-C-18, 2,1 x 50 mm; sistema de disolvente: acetonitrilo en agua al 5-95 % (o 35-95 %, o 65-95 % o 95-95 %) con TFA al 0,05 %; caudal 0,8 ml/min; intervalo de peso molecular 500-1500; voltaje del cono 20 V; temperatura de la columna 40 °C.) o un sistema Hewlett Packard (Serie 1100 HPLC; Columna: Eclipse XDB-C-18, 2,1 x 50 mm; sistema de disolvente: acetonitrilo en agua al 1-95 % con TFA al 0,05 %; caudal 0,4 ml/min; intervalo de peso molecular 150-850; voltaje del cono 50 V; temperatura de la columna 30 °C). Todas las masas se comunican como las de los iones parentales protonados.

El análisis de CGEM se realizó en un instrumento Hewlett Packard (cromatógrafo de gases Serie HP6890 con un detector selectivo de masas 5973; volumen del inyector: 1 µl; temperatura inicial de la columna: 50 °C; temperatura final de la columna: 250 °C; tiempo de rampa: 20 minutos; caudal de gas: 1 ml/min; columna: fenil metil siloxano al 5 %, Modelo n.º HP 190915-443, dimensiones: 30,0 m x 25 m x 0,25 m).

El análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizó con un dispositivo Varian 300 Mhz RMN (Palo Alto, Calif.). La referencia espectral fue TMS o el desplazamiento químico del disolvente conocido. Algunas muestras de compuesto se ejecutaron a temperaturas elevadas (por ejemplo, 75°C) para facilitar una solubilidad aumentada de la muestra.

La pureza de algunos de los compuestos de la invención se evaluó mediante análisis elemental (Desert Analytics, Tucson, Ariz.).

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Laboratory Devices Mel-Temp apparatus (Holliston, Mass.).

Las separaciones preparativas se realizaron usando un sistema de cromatografía Flash 40 y KP-Silo, 60A (Biotage, Charlottesville, Va.), o por cromatografía en columna ultrarrápida usando material de empaquetado de gel de sílice (malla de 230-400) o por HPLC usando una columna en fase reversa C-18. Los disolventes típicos empleados para el sistema Flash 40 Biotage y la cromatografía ultrarrápida en columna fueron diclorometano, metanol, acetato de etilo, hexano, acetona, hidroxilamina acuosa y trietilamina. Los disolventes típicos empleados para la HPLC en fase reversa fueron diversas concentraciones de acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1%.

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse fácilmente usando los métodos descritos en la presente memoria u otros métodos que se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, la síntesis de ácidos hidroxámicos o armazones similares que tienen una gran variedad de sustituyentes se revisa de manera exhaustiva en Kline, T., et al., "Potent, novel in vitro inhibitors of the Pseudomonas aeruginosa deacetylase LpxC" J. Med Chem. 2002, 45(14), 3112-29; patentes de Estados Unidos n.º 5.925.659; Pirrung, M. C., et al., "A Convenient Procedure for the Preparation of Amino Acid Hydroxamates from Esters" J. Org. Chem. 1995, 60, 8084-8085; Nhu, K., et al., "A New and Efficient Solid Phase Synthesis of Hydroxamic Acids" J. Org. Chem. 1997, 62, 7088-7089; Publicación Internacional PCT n.º WO98/18754; Mellor, S. L., et al., "N-Fmoc-aminoxy-2-chlorotriyl Polystyrene Resin: A Facile Solid-phase Methodology for the Synthesis of Hydroxamic Acids" Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3311-3314; Khan, S. I., et al., "A Facile and Convenient Solid-phase Procedure for Synthesizing Nucleoside Hydroxamic Acids" Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8031-8034; Zhang, Y., et al., "Design, Combinatorial Chemical Synthesis, and in vitro Characterization of Novel Urea Based Gelatinase Inhibitors" Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 2823-2826; Ito, Y., et al., "Synthetic Reactions by Complex Catalysts. XXXI, A Novel and Versatile Method of Heterocycle Synthesis" J. Am Chem. Soc. 1973, 95, 4447-4448; Ito, Y., et al., "Synthetic Reactions by Complex Catalysts XXXV" Syn. Commun. 1974, 4, 97-103; Witte, H., et al., "Cyclische Imidsaurester aus Nitrilen und Aminoalkoholen" Liebigs Ann. Chem. 1974, 996-1009; Pattenden, G., et al., "Naturally Occurring Linear Fused Thiazoline-Thiazole Containing Metabolites: Total Synthesis

of (-) Didehydromirabazole A, a Cytotoxic Alkaloid from Blue-Green Algae" J. Chem. Soc. Perkin Trans 1993, 1,1629-1636; Boyce, R. J., et al., "Total Synthesis of Thiangazole, A Novel Naturally Occurring HIV-1 Inhibitor from Polyangium sp." Tetrahedron 1995, 51, 7321-7330; Galeotti, N., et al., "Synthesis of Peptidyl Aldehydes from Thiazolines" Tetrahedron. Lett. 1997, 38, 2459-2462; Charette, A. B., et al., "Mild Method for the Synthesis of Thiazolines from Secondary and Tertiary Amides" J. Org. Chem. 1998, 63, 908-909; Bergeron, R. J., et al., "Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogues" J. Med. Chem. 1999, 42, 2432-2440; Raman, P., et al., "Titanium (IV)-mediated Tandem Deprotection-cyclodehydration of Protected Cysteine N-Amides: Biomimetic Synthesis of Thiazoline- and Thiazole-containing Heterocycles" Org. Lett. 2000, 2, 3289-3292; Fernandez, X., et al., "Novel Synthesis of 2-Thioazolines" Tetrahedron Lett. 2000, 41, 3381-3384; y Wipf, P., et al., "C. Thiolytic Oxazolines: A New, Selective Method for the Direct Conversion of Peptide Oxazolines into Thiazolines" Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6395-6398.

La síntesis de otros compuestos no hidroxamatos o de manera más general grupos de unión de cinc se revisa en Pirrung, M. C., et al., "Inhibition of the Antibacterial Target UDP-(3-O-acyl)-N-acetylglucosamina Deacetylase (LpxC): Isoxazoline Zinc Amidase Inhibitors Bearing Diverse Metal Binding Groups" J. Med. Chem. 2002, 45(19), 4359-4370; Jackman, J. E., et al., "Antibacterial agents that target lipid A biosynthesis in Gram-negative bacteria: inhibition of diverse UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-N-acetylglucosamine deacetylases by substrate analogs containing zinc binding motifs" J. Bio. Chem. 2000, 275(15), 11002-11009; Brooks, C. D. W., et al., "Modulators of Leukotriene Biosynthesis and Receptor Activation" J. Med. Chem. 1996, 39(14), 2629-2654; Jeng, A. Y., et al., "Endothelin converting enzyme inhibitors" Current Pharmaceutical Design 1997, 3(6), 597-614; Zask, A., et al., "Inhibition of matrix metalloproteinases: structure based design" Current Pharmaceutical Design 1996, 2(6), 624-661; Skotnicki, J. S., et al., Current Opinion in Drug Discovery & Development 2003, 6(5), 742-759.

Lo anterior puede entenderse mejor por referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Lo siguiente son abreviaturas usadas en los ejemplos:

25	AcOH:	Ácido acético
	ac:	Acuoso
	ATP:	Adenosina trifosfato
	Boc:	terc-butoxicarbonilo
	Boc-Thr(OBn)-OH	Ácido 3-(R)-benciloxi-2-(S)-terc-butoxicarbonilaminobutírico
30	DAP o Dap:	Diaminopropionato
	DCM:	4-(dicianometileno)-2-metil-6-(4-dimetilaminostiril)-4H-pirano
	DEAD:	Azodicarboxilato de dietilo
	DIEA:	Diisopropiletamina
	DME:	1,2-dimetoxietano
35	DMF:	N,N-dimetilformamida
	DMSO:	Dimetil sulfóxido
	DPPA:	Difenil fosforil azida
	Et ₃ N:	Trietilamina
	EDC:	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
40	EDCI:	1-(3-dimetilaminopropil)3-etilcarbodiimida
	EtOAc:	Acetato de etilo
	EtOH:	Etanol
	Fmoc:	9-fluorenilmetoxicarbonilo
	Gly-OH:	glicina
45	HATU:	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'N'= tetrametiluronio

	HBTU:	Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	Hex:	hexano
	HOBt:	alcohol butílico
	HOBT:	1-hidroxibenzotiazol
5	HPLC:	Cromatografía líquida de alta presión
	Valor de CI_{50} :	La concentración de un inhibidor de causa una reducción del 50% en una actividad medida.
	iPrOH:	Isopropanol
	LC/MS:	Cromatografía líquida/Espectrometría de masas
10	LRMS:	Espectrometría de masas de baja resolución
	MeOH:	Metanol
	NaOMe:	Metóxido de sodio
	nm:	Nanómetro
	NMP:	N-metilpirrolidona
15	PPh ₃ :	trifenil fosfina
	RP-HPLC:	Cromatografía líquida de alta presión en fase reversa
	TA:	Temperatura ambiente
	sat:	Saturado
	TEA:	Trietilamina
20	TFA:	Ácido trifluoroacético
	THF:	Tetrahidrofurano
	Thr:	Treonina
	TLC:	Cromatografía en capa fina
	Trt-Br:	Bromuro de terc-butilo

25 La nomenclatura para los compuestos de ejemplo se proporcionó usando el programa informático ACD Name versión 5.07 (14 de Nov. de 2001) disponible a través de Advanced Chemistry Development, Inc. Además, algunos de los compuestos se nombraron usando el programa informático ChemDraw Ultra 9.0 y ChemDraw Ultra 11.0 disponible a través de CambridgeSoft Corporation. Algunos de los compuestos y materiales de partida se nombraron usando la nomenclatura IUPAC convencional.

30 **Síntesis de Análogos de N-Aril Treonina y Formación de Hidroxamato**

Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia)

Síntesis de 3-bromo-4-fluoro-N-((1S,2R)-2-hidroxi-1-[(hidroxiamino)carbonil]propil)benzamida (3)

Preparación de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-(3-bromo-4-fluoro-benzoilamino)-3-hidroxi-butírico (2)

35 Se añadió diisopropiletilamina (6,8 ml, 39,0 mmol) a una solución agitada de ácido 3-bromo-4-fluorobenzoico (1) (2,152 g, 9,83 mmol), hidrocloreto de éster metílico de L-treonina (1,968 g, 11,6 mmol), EDCI (2,218 g, 11,6 mmol) y HOBt (1,410 g, 10,4 mmol) en DMF anhidra (60 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La solución se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 20 h. La solución se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con HCl 1,0 M (2 x 80 ml), NaHCO₃ saturado (2 x 80 ml) y H₂O (4 x 80 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un jarabe incoloro que solidificó después del reposo para proporcionar 3,280 g (100 %) de (2) en forma de
40 un sólido de color blanco, p.f. 73-74 °C. MS (ES+) m/z 333,9 (C₁₂H₁₃BrFNO₄+H requiere 334,00).

Preparación de 3-bromo-4-fluoro-N-((1S,2R)-2-hidroxi-1-((hidroxiamino)carbonil)propil)benzamida (3)

A una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (66 mg, 0,95 mmol) en MeOH anhidro (2,0 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió metóxido sódico (25 % en peso en MeOH, 360 mg, 1,67 mmol). Se formó inmediatamente un precipitado y la solución de color blanco turbio se agitó durante 10 minutos a 0 °C. Se añadió una solución de (2) (284 mg, 0,850 mmol) en MeOH (2,0 ml) añadió y la reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y después se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante una noche (17 h en total). Se añadió HCl acuoso 1,0 M (10 ml) y la solución se extrajo con 4:1 de cloroformo/alcohol isopropílico (4 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar una espuma de color rosa. El sólido en bruto se trituró con éter dietílico (2 x 8 ml) y se secó al vacío para dar (3) en forma de una espuma de color blanco: p.f. 152-153 °C. Fr (10:1 de CH₂Cl₂/MeOH sobre gel de sílice) = 0,53.

Preparación de Hidroxamatos**Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia)****Síntesis de 4-benzoil-N-((1S,2R)-2-hidroxi-1-((hidroxiamino)carbonil)propil)benzamida (2)**

A una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (121 mg, 1,74 mmol) en MeOH anhidro (2,0 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió metóxido sódico (25 % en peso en MeOH, 680 mg, 3,14 mmol). Se observó inmediatamente un precipitado y la solución de color blanco turbio se agitó durante 10 minutos a 0 °C. Se añadió una solución de (2S,3R)-3-hidroxi-2-[[4-(fenilcarbonil)fenil]carbonilamino]butanoato de metilo (1) (534 mg, 1,56 mmol) en MeOH (3,0 ml) y la reacción se agitó durante 3 h a 0 °C y después se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante una noche (18 h en total). Se añadió HCl acuoso 0,5 M (20 ml) y la solución se extrajo con 5:1 de cloroformo/alcohol isopropílico (4 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar una espuma de color naranja. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (aumentando la polaridad del eluyente de 30:1 de CH₂Cl₂/MeOH a 15:1 de CH₂Cl₂/MeOH) proporcionó 228 mg (43%) de (2).

Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia)**Síntesis de ácido (2R,3R)-3-hidroxi-1-[[4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil]pirrolidin-2-carbohidroxámico (3)****Preparación de ((2R,3R)-3-hidroxi-1-[[4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil]) pirrolidin-2-il)-N-(fenilmetoxi)carboxamida (2)**

A una solución de ácido (2R,3R)-3-hidroxi-1-[[4-(trifluorometoxi)fenil] carbonil]pirrolidin-2-carboxílico (1) (405 mg, 1,27 mmol), hidrocloreto de bencilhidroxilamina (243 mg, 1,52 mmol), HATU (556 mg, 1,46 mmol) y HOBt (178 mg, 1,32 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añadió diisopropiletilamina (710 µl, 4,07 mmol) con agitación. El baño de refrigeración se retiró después de una hora y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se diluyó con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1,0 M (2 x 60 ml), NaHCO₃ sat. (2 x 60 ml) y H₂O (5 x 60 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 493 mg (92 %) de (2), un aceite incoloro que cristalizó lentamente después del reposo. Fr (25:1 de CH₂Cl₂/MeOH) = 0,35.

Preparación de ácido (2R,3R)-3-hidroxi-1-[[4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil]pirrolidin-2-carbohidroxámico (3)

A una solución de (2) (143 mg, 0,337 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió Pd(OH)₂ al 20 %/C (50 mg). La solución se purgó con gas hidrógeno (aprox. 0,5 l de un globo de 1 l) y después se agitó en una atmósfera de H₂ (presión de globo). El análisis por TLC no mostró material de partida después de una hora. La solución se diluyó con EtOAc (10 ml) y se filtró a través de celite, lavando con 20:1 de EtOAc/EtOH (50 ml). La solución se concentró y se secó al vacío para proporcionar 90 mg (80 %) de (3) en forma de una espuma pegajosa de color blanco: p.f. 64-65 °C. Fr (10: 1 de CH₂Cl₂/MeOH) = 0,29.

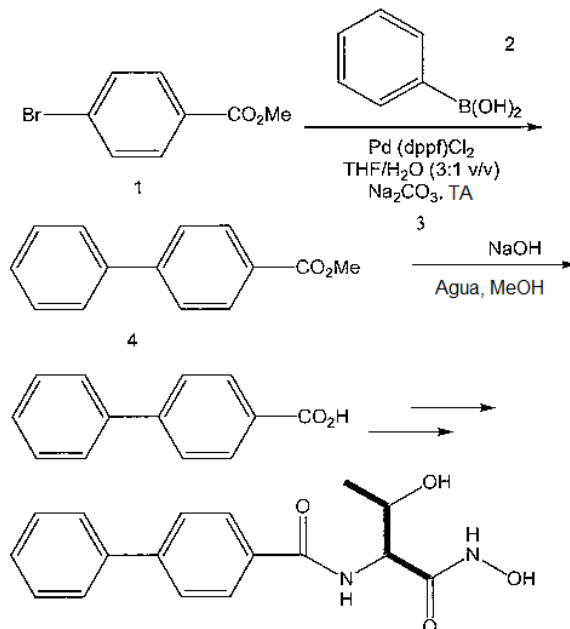
Síntesis de Análogos de N-Bencil Treonina por Aminación Reductora**Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)****Síntesis de ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-[[4-(fenilfenil)metil]amino]butanohidroxámico (3)**

Se añadió trietilamina (1,70 ml, 12,1 mmol) a una suspensión agitada de hidrocloreto de éster metílico de L-treonina (1,030 g, 6,07 mmol) y 4-bifenilcarboxaldehído (1) (1,104 g, 6,06 mmol) en THF (25 ml). Después de 20 min, se añadió NaBH(OAc)₃ (1,800 g, 8,49 mmol) y la suspensión se agitó durante 20 h. La reacción se controló por TLC (50:1 de DCM/MeOH, F_r = 0,4). La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 120 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (150:1 de DCM/MeOH) proporcionó 1,220 g (67% de rendimiento, 98% de pureza) de (2) en forma de un aceite de color amarillo pálido. HPLC (260 nm, 34 min de ejecución) 14,2 min; LRMS (ES+) m/z 299,9 (C₁₈H₂₁NO₃+H requiere 300,10).

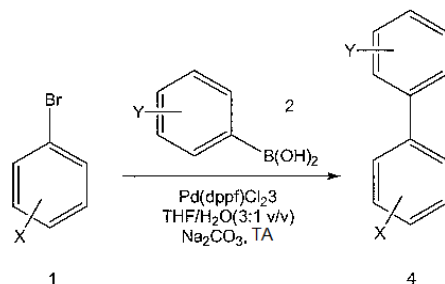
Después, se formó el compuesto (3) mediante la adición de NH₂OH en MeOH/NaOMe a 0 °C, calentando a

temperatura ambiente durante un periodo de varias horas. LCMS MH+ 301,15.

Métodos Generales para Preparar Ácidos Fenil-benzoicos y Ésteres de Fenil-benzoato (véase el Ejemplo 5 a continuación)



5 Procedimientos de Suzuki Usando Catalizador de Pd(dppf)Cl₂-DCM y una Mezcla de THF/H₂O

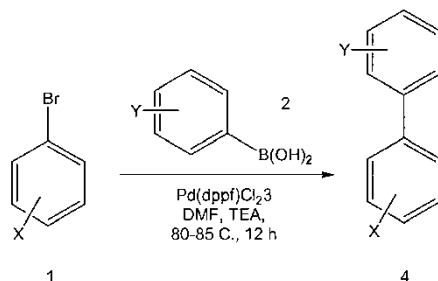


Reactivo	PM	Equiv.	g/ml	mmol
BromoAreno n.º 1	~300	1	100 mg	~0,33
Ácido Borónico n.º 2		1,2		~0,40
Na ₂ CO ₃	105,99	3	104 m	~0,99
Pd(dppf)Cl ₂	816,63	0,1-0,2	27-54 mg	~0,033-0,066
THF (3) (rociado con argón durante 5 min)			0,75 ml	
agua (1) (rociada con argón durante 5 min)			0,25 ml	

Se añadió 1 equiv. de haluro de arilo (1) a 1,2 equiv. de (2) y Pd(dppf)Cl₂ en THF, seguido de la adición de agua y agitación 8 horas a TA. Después de que se completaran (normalmente en una noche), las reacciones se diluyeron

con acetato de etilo (5-10 ml) y agua (1 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO_3 (2 x 3 ml), agua (1 x 3 ml) y salmuera (1 x 3 ml), se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en un vial de vidrio de 8 ml. El residuo se disolvió en DMSO y se inyectó en una columna de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar >80 % de rendimiento.

5 Procedimientos de Suzuki Usando Catalizador de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ y Disolvente DMF



Reactivo	PM	Equiv.	g/ml	mmol
BromoAreno n.º 1	~500	1 1	20 mg	~0,04
Ácido Borónico n.º 2	~200	2	~14 mg	~0,08
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	816,63	0,25	10 mg	~0,01-0,02
TEA	101,19	5	28 μl	~0,2
DMF (seco y rociado con de argón durante 5 min)			0,5 ml	

El haloareno (**1**) y ácido borónico (**2**) se pesaron y se pusieron en el matraz de reacción. La DMF se roció con argón durante 5-10 minutos, seguido de adición de TEA, y la reacción se burbujó ligeramente con argón. Se añadió en una porción el catalizador de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ sólido. El vial se lavó abundantemente con argón, se cerró fuertemente y se agitó o se removió a $\sim 80^\circ\text{C}$. Después de que se completara (una noche), la reacción se filtró y se inyectó en una columna de HPLC preparativa de fase inversa (80 % de rendimiento).

Síntesis de Análogos de DAP de Metilo

Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)

15 Ácido 3-(R)-amino-2-(S)-[(4'-etil-bifenil-4-carbonil)-amino]-butil-hidroxámico (**8**)

Preparación de Éster Metílico de N-trifenilmetil alo-treonina (**2**)

*Para procedimientos similares véase: Righi, P., et al., *B. Organic Letters* 2002, 4(4), 497-500.

Una solución de bromuro de tritilo (3,2 g, 10,0 mmol) en CHCl_3 (40 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de sal HCl de éster metílico de alo-treonina (**1**) (2,0 g, 12,0 mmol) y DIEA (5,2 ml, 30,0 mmol) en CHCl_3 (60 ml) a ta en una atmósfera de N_2 . La reacción podría seguirse por TLC eluyendo con EtOAc/Hex (40:60) (Fr = 0,3). Después de agitar durante 12 h, la reacción se concentró para dar un aceite de color pardo. El producto en bruto se diluyó con EtOAc (170 ml) y se lavó con ácido cítrico 0,2 N (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para producir 3,73 g (85 % de rendimiento, 95 % de pureza) de (**2**) en forma de un sólido de color amarillo. HPLC (220 nm, 41 min de ejecución) 30,90 min; HPLC (220 nm, 17 min de ejecución) 14,86 min; LCMS: LC (214 nm) 3,06 min, MS (ES+) m/z 376,2 ($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3 + \text{H}$ requiere 376,18).

Preparación de Éster Metílico del Ácido 3-(R)-Azido-2-(S)-(tritol-amino)-butírico (**3**)

*Para procedimientos similares véase: Matsuda, A., et al., *J. Med. Chem.* 1991, 34, 999-1002.

Una solución de DEAD puro (2,9 ml, 17,8 mmol) en THF (5 ml) se añadió lentamente gota a gota a una solución agitada de éster metílico de trt-alo-treonina (**2**) (4,1 g, 10,9 mmol) y PPh_3 (2,9 g, 10,9 mmol) en THF (40 ml) a 0°C en una atmósfera de N_2 . Después de 3 min, se añadió una solución de DPPA (6,4 ml, 29,7 mmol) en THF (5 ml) a la solución de reacción de color naranja-amarillo a 0°C . Después de 1 h, la reacción se dejó calentar a ta. Después de

40 h, la reacción se había completado por TLC (Hexano/DCM/EtOAc (64:20:16) (Fr = 0,6)) y LCMS. La solución de color amarillo se concentró para dar 18 g de material bruto que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con Hexano/EtOAc (88:12), dando 3,5 g de producto puro al 70 % después de la evaporación. El producto se purificó de nuevo (para retirar el alcohol de tritilo y un subproducto de crotilo formado durante la reacción por eliminación) por cromatografía en columna eluyendo con Hexano/DCM/EtOAc (76:20:4), dando 1,65 g (38 % de rendimiento) de **(3)** en forma de un aceite de color amarillo pálido después de la concentración y el secado al vacío. Debe apreciarse que el grupo protector de tritilo se hidroliza cuando se expone a TFA mientras se procesa la muestra por HPLC.

Como alternativa, la reacción podría realizarse en DCM seco. Una reacción que usaba 5,44 g (14,5 mmol) de éster metílico de trt-alo-treonina **(2)** en DCM (100 ml) con PPh₃ (3,8 g, 14,5 mmol), DEAD puro (3,4 ml, 21,8 mmol) en DCM (5 ml) y DPPA (6,3 ml, 24,0 mmol) en DCM (10 ml) se combinaron siguiendo el procedimiento anterior. Después de 3 días, la reacción no progresó más según se determinó por TLC y LCMS. Después del mismo tratamiento, se obtuvieron 2,97 g del producto con un 51 % de rendimiento.

HPLC (220 nm, 41 min de ejecución) 40,5 min; HPLC (220 nm, 17 min de ejecución) 16,32 min; LCMS: LC (214 nm) 3,7 min, MS (ES+) m/z 401,2 (C₂₄H₂₅N₃O₂+H requiere 401,15).

15 Preparación de sal HCl de éster metílico del ácido 2-(S)-amino-3-(R)-azido-butírico **(4)**

Una solución de Trt-Azido-Thr-OMe **(3)** (4,8 g, 12,0 mmol) se disolvió en una solución al 95 % de TFA/DCM (60 ml) a ta con agitación. Después de 2,5 h, la reacción se completó por LCMS. La solución de color amarillo brillante se diluyó con HCl ac. 0,5 N (300 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml) y después se liofilizó a sequedad. El sólido de color blanco se disolvió en AcCN/agua (50:50) (100 ml), se liofilizó de nuevo a sequedad para producir un polvo consistente y se retiró tanto TFA como fue posible. Se obtuvo el producto de azido-Thr **(4)**, 2,26 g (97 % de rendimiento, 95 % de pureza) como un sólido de color blanco en forma de la sal HCl. HPLC (220 nm, 41 min de ejecución) 7,91 min; HPLC (220 nm, 17 min de ejecución) 3,36 min; LCMS: LC (214 nm) 0,48 min, MS (ES+) m/z 159,3 (C₅H₁₀N₄O₂+H requiere 159,08).

Preparación de éster metílico del ácido 3-(R)-azido-2-(S)-[(4'-etil-bifenil-4-carbonil)-amino]-butírico **(6)**

Se añadió EDC·HCl (249 mg, 1,3 mmol) a una solución incolora agitada de azido-Thr-OMe-HCl **(4)** (195 mg, 1,0 mmol), HOBT (158 mg, 1,0 mmol), ácido 4'-etil-bifenil-4-carboxílico **(5)** (226 mg, 1,0 mmol) y DIEA (0,44 ml, 2,5 mmol) en DCM (10 ml) a ta en una atmósfera de N₂. Después de 24 h, la reacción se había completado por TLC (Hexano/EtOAc (60:40) (Fr = 0,3)) y LCMS. La reacción se evaporó a presión reducida para dar una brea de color pardo. El producto en bruto se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con HCl ac. 0,2 N (2 x 50 ml), NaHCO₃ ac. sat. (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para producir un sólido en bruto de color pardo. El material en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna eluyendo con Hexano/EtOAc (70:30), dando 245 mg (67 % de rendimiento) de producto puro **(6)** después de la evaporación y el secado al vacío. HPLC (220 nm, 41 min de ejecución) 33,87 min; HPLC (220 nm, 17 min de ejecución) 15,61 min; LCMS: LC (214 nm) 3,25 min, MS (ES+) m/z 367,2 (C₂₀H₂₂N₄O₃+H requiere 367,17).

35 Preparación de éster metílico del ácido 3-(R)-amino-2-(S)-[(4'-etil-bifenil-4-carbonil)-amino]-butírico **(7)**

Se preparó una solución de éster metílico de bifenil azido-Thr **(6)** (244 mg, 0,67 mmol) en MeOH (10 ml) por sonicación hasta que el precipitado lechoso se aclaró. Después de burbujear nitrógeno a través de la solución de reacción durante 30 segundos, se añadió en una porción Pd al 10 %/C. La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a TA. La reacción se expuso a vacío de aspiración para retirar el nitrógeno y después se abrió al gas hidrógeno a presión de globo (~1 atm). La reacción se agitó durante 3 h, momento en el que el hidrógeno se cambió por nitrógeno. La reacción se filtró a través de una capa de celite para retirar el paladio. El lecho de celite se lavó con MeOH (30 ml). Las fracciones combinadas de MeOH se evaporaron a presión reducida y se secaron al vacío para dar 225 mg (99% de rendimiento) del producto puro **(7)** en forma de un sólido de color blanco. HPLC (220 nm, 17 min de ejecución) 10,79 min; LCMS: LC (214 nm) 2,21 min, MS (ES+) m/z 341,2 (C₂₀H₂₄N₂O₂+H requiere 341,18).

45 Preparación de ácido 3-(R)-amino-2-(S)-[(4'-etil-bifenil-4-carbonil)-amino]-butil-hidroxámico **(8)**

A una suspensión agitada de éster metílico de bifenil-amino-Thr **(7)** (225 mg, 0,6 mmol) y sal HCl de hidroxilamina (460 mg, 6,6 mmol) en MeOH (7 ml) y DCM (5 ml) se le añadió en una porción polvo de NaOMe sólido recién preparado (430 mg, 7,92 mmol). Después de agitar durante 2 min a ta en una atmósfera de nitrógeno, el pH de la reacción sobre papel de pH húmedo era de aproximadamente 7-8. Se produjo un cambio en la consistencia de la suspensión, de partículas más grandes de sólido de color blanco a una consistencia lechosa finamente dividida. El pH de la reacción se comprobó después de añadir pequeñas porciones de NaOMe (50-100 mg) y dejar que la reacción se equilibrara durante 2 min. El pH de la reacción alcanzó un valor estable de 11-12 después de que se añadiera la última porción de NaOMe (250 mg en total). La reacción se inició a pH 11 y se desarrolló rápidamente. Después de 30 min, la reacción se completó en un 85 % según se determinó por LCMS, y la reacción se puso en un baño a -10 °C. La mezcla fría se filtró sobre un papel de filtro fino en un embudo Buchner. El residuo de color blanco se lavó con MeOH (15 ml). Las fracciones orgánicas se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto (750 mg). El producto en bruto (solo una porción de 150 mg) se disolvió en DMSO (1 ml), AcCN (100 µl) y agua (100 µl), se pasó a través de un filtro de jeringa de Teflon, y el filtrado transparente se inyectó en una

HPLC preparativa. La purificación usó una columna Ultra 120 C18 de 20 x 50 mm con una realización de 22 ml/min de gradiente al 2 % (AcCN/agua, TFA al 0,1 %) durante 16 min. Las fracciones purificadas se liofilizaron a sequedad. El producto en forma de la sal TFA se disolvió en AcCN/agua (50:50) (5 ml), HCl ac. 1 N (1 equivalente) y se liofilizó de nuevo para dar 11,5 mg de (8) en forma de un polvo de color blanco en forma de una sal HCl (23 % de rendimiento). HPLC (220 nm, 41 min de ejecución) 19,31 min; HPLC (220 nm, 17 min de ejecución) 9,39 min; LCMS: LC (214 nm) 1,98 min, MS (ES+) m/z 342,2 (C₁₉H₂₃N₃O₃+H requiere 342,17).

Síntesis de Ácido 4'-Benzamida Bifenil Treonina Hidroxámico

Ejemplo 6 (Ejemplo de referencia)

4'-[(3-Boc-amino-propil)-amida] 4-[(2R)-hidroxi-(1S)-hidroxicarbamoil-propil)-amida] del ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico (6) y

Ejemplo 7 (Ejemplo de referencia)

4'-[(3-Amino-propil)-amida] 4-[(2R)-hidroxi-(1S)-hidroxicarbamoil-propil)-amida] del ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico (7)

Síntesis de (2S,3R)-2-amino-3-(fenilmetoxi)-N-(fenilmetoxi)butanamida (1)

A una suspensión de hidrocloreuro de bencilhidroxilamina (8,310 g, 52,06 mmol), Boc-Thr(OBn)-OH (14,01 g, 45,28 mmol), EDCI (10,01 g, 52,21 mmol) y HOBt (6,90 g, 51,06 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) a 0 °C se le añadió diisopropiletilamina (28,3 ml, 162 mmol) con agitación. El baño de refrigeración se retiró después de una hora y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y después se diluyó con CH₂Cl₂ (300 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1,0 M (2 x 200 ml), NaHCO₃ sat. (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 14,5 g de un sólido de color blanco. El sólido en bruto se trató con una solución de ácido trifluoroacético (90 ml) en CH₂Cl₂ (90 ml) y se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria y después se diluyó con CH₂Cl₂ (600 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (2 x 200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un aceite de color naranja oscuro. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (50:1 de CH₂Cl₂/MeOH) proporcionó (1) (8,9 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Fr (50:1 de CH₂Cl₂/MeOH sobre gel de sílice) = 0,2.

Preparación de ácido (1S,2R)-4'-(2-benciloxi-1-benciloxicarbamoil-propilcarbamoil)-bifenil-4-carboxílico (3)

A una suspensión de ácido 4,4'-bifenildicarboxílico (2) (1,360 g, 5,61 mmol) en DMF (180 ml) se le añadieron BOP (2,007 g, 4,54 mmol) y DIEA (1,7 ml, 9,8 mmol). Se añadió una solución de (1) (944 mg, 3,00 mmol) en DMF (20 ml) y la reacción se agitó durante 18 h. La solución se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con HCl 1,0 M (500 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con HCl 1,0 M (250 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un sólido en bruto de color amarillo. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (60:1 de CH₂Cl₂/MeOH) dio 210 mg (3) (13% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. Fr = 0,80 (10:1 de CH₂Cl₂/MeOH); LRMS (ES+) m/z 539,1 (C₃₂H₃₀N₂O₆+H requiere 539,22).

Preparación de 4'-[(3-(Boc-amino-propil)-amida]4-[(2R)-benciloxi-(1S)-benciloxicarbamoil-propil)-amida] del ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico (5)

A una solución de (3) (200 mg, 0,371 mmol), EDCI (78 mg, 0,407 mmol) y HOBt (52 mg, 0,385 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron N-(3-aminopropil)carbamoilato de t-butilo (4) (71 mg, 0,407 mmol) y DIEA (180 µl, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h, se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con HCl 1,0 M (2 x 60 ml), NaHCO₃ saturado (2 x 60 ml) y H₂O (3 x 60 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un sólido en bruto de color blanco. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (25:1 de CH₂Cl₂/MeOH) proporcionó 194 mg (75 % de rendimiento) de (5) en forma de un sólido de color blanco. Fr = 0,15 (50:1 de CH₂Cl₂/MeOH); LRMS (ES+) m/z 695,2 (C₄₀H₄₆N₄O₇+H requiere 695,35).

Preparación de 4-[(2R)-hidroxi-(1S)-hidroxicarbamoil-propil)-amida] de 4'-[(3-Boc-amino-propil)-amida] del ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico (6)

Una solución de (5) (190 mg, 0,273 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (3 ml) se cargó con Pd(OH)₂ (20%/C, 20 mg, 0,04 mmol) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 16 h. La mezcla en bruto se filtró a través de un lecho de celite eluyendo con 2:1 de MeOH/THF (15 ml) y se concentró para dar un jarabe de color naranja. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (5:1:1 de THF/MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 110 mg (78% de rendimiento) de (6) en forma de una espuma de color blanco, p.f. 75-77 °C. Fr = 0,20 (10:1 de CH₂Cl₂/MeOH); LRMS (ES+) m/z 515,4 (C₂₆H₃₄N₄O₇+H requiere 515,26).

Preparación de 4'-[(3-amino-propil)-amida] 4-[(2R)-hidroxi-(1S)-hidroxicarbamoil-propil)-amida] del ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico (7)

Un matraz que contenía (6) (80 mg, 0,155 mmol) se trató con TFA al 50 %/CH₂Cl₂ (6,0 ml) y se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria para dar un jarabe de color pardo. La purificación por

RP-HPLC (columna C₁₈, gradiente de CH₃CN al 5-70 %, TFA al 0,1 %, análisis UV 300 nm, 36 min) y la liofilización de las fracciones recogidas proporcionaron 14 mg (21 % de rendimiento) de (7) en forma de un sólido de color blanco. LRMS (ES+) m/z 415,3 (C₂₁H₂₆N₄O₅ +H requiere 415,20); RP-HPLC (300 nm, 36 min de ejecución) 18,2 min.

Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia)

5 Síntesis de N-(2-(N-hidroxicarbamoil)(2S)-2-[[4-(4-etilfenil)fenil]carbonilamino}etil)acetamida (4)

Preparación de ácido 3-acetilamino-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico (2)

Se añadió anhídrido acético (425 ul) en THF (5 ml) a una mezcla turbia de Fmoc-DAP-H (1) (980 mg, 3,0 mmol) y piridina (483 ul, 6,0 mmol) en THF (15 ml) con agitación a ta. Después de 4 horas, la solución de color amarillo pálido transparente había reaccionado completamente tal como se determinó por LCMS. La reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y se lavó con NaHSO₄ 0,1 M (50 ml), agua (50 ml) y salmuera sat. (50 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1,1 g de producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar 0,99 g (90 % de rendimiento) de (2).

15 Preparación de resina de tritilo de 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido (2-acetilamino-1-hidroxicarbamoil-etil)-carbámico (3)

Se preparó una solución de (2) (980 mg, 0,56 mmol), HATU (0,146 g, 0,56 mmol) en NMP (1,7 ml). Después de 2 min de agitación, el ácido activado se añadió a la resina de H₂N-O-Trt desprotegida (120 mg, 0,113 mmol) a ta con agitación. La desprotección del grupo Fmoc de la resina se realizó dos veces usando piperizina al 20 % en DMF (4 ml) durante 2 horas. La resina se drenó y se lavó con DMF (2 x 5 ml) y DCM (2 x 5 ml). Después de agitar durante 20 horas, la reacción se drenó y se lavó con DMF (2 x 5 ml) y DCM (2 x 5 ml). La resina (3) se secó y se usó tal cual en la siguiente reacción.

Preparación de N-(2-(N-hidroxicarbamoil)(2S)-2-[[4-(4-etilfenil)fenil] carbonilamino}etil)acetamida (4)

La resina (3) se trató dos veces con piperizina al 20 % en DMF (4 ml) durante 2 horas. La resina se drenó y se lavó con DMF (2 x 5 ml) y DCM (2 x 5 ml). La resina se secó al vacío. Se preparó una solución de ácido 4'-etil-bifenil-4-carboxílico (91 mg, 0,4 mmol), HATU (152 g, 0,4 mmol) en NMP (1,0 ml). Después de 2 min de agitación, el ácido activado se añadió a la resina de H-DAP(Ac)-Trt desprotegida (120 mg, 0,113 mmol) a ta con agitación. Después de agitar durante 18 horas, la reacción se drenó y se lavó con DMF (2 x 5 ml) y DCM (2 x 5 ml). La resina se secó al vacío. El producto se escindió de la resina por tratamiento con una solución de TFA (500 ul), DCM (500 ul) y agua (50 ul) durante 25 min. La resina se filtró y se lavó con DCM recién preparado (2 ml). Las fracciones de TFA y DCM combinadas se evaporaron a presión reducida. El residuo se diluyó con CH₃CN/agua (1:1) (10 ml) y se liofilizó. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se pasó a través de un filtro de jeringa de Teflón y el filtrado transparente se inyectó en una HPLC preparativa. La purificación usó una columna Ultro 120 C18 de 20 x 50 mm con una realización de 22 ml/min de gradiente al 2 % (AcCN/agua, TFA al 0,1 %) durante 16 min. Las fracciones purificadas se liofilizaron a sequedad. El residuo sólido se liofilizó de nuevo en CH₃CN/agua (1:1) (5 ml) para dar 8,6 mg de producto puro (4) (~21 % de rendimiento).

Ejemplo 9 (Ejemplo de referencia)

Síntesis de (1-hidroxicarbamoil-2-metanosulfonilamino-etil)-amida del ácido 4'-etil-bifenil-4-carboxílico (3)

Preparación de resina de tritilo de (2-amino-1-hidroxicarbamoil-etil)-amida del ácido 4'-etil-bifenil-4-carboxílico (2)

Se añadió Pd(PPh₃)₄ (438 mg, 0,35 mmol) a un vial que contenía Resina bifenil-DAP(Alloc)-Trt (1) (500 mg, 0,35 mmol), ácido dimetil barbitúrico (600 mg, 3,5 mmol) y PPh₃ (438 mg, 0,35 mmol) en DCM (11 ml) a ta en una atmósfera de argón. La mezcla se roció con argón y se agitó durante 16 horas. La mezcla de color amarillo brillante se drenó y se lavó con DMF (8 x 10 ml) y DCM (8 x 10). La resina se secó al vacío para dar la resina de DAP desprotegida (2).

45 Preparación de (1-hidroxicarbamoil-2-metano sulfonilamino-etil)-amida del ácido 4'-etil-bifenil-4-carboxílico (3)

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (85 ul, 1,1 mmol) a una mezcla de resina de DAP desprotegida (2) (160 mg, 0,11 mmol) y lutidina (190 ul, 1,6 mmol) en DCM (1,5 ml). Después de agitar durante 16 horas, la mezcla se drenó y se lavó con DMF (10 x 2 ml) y DCM (5 x 2 ml). El producto se escindió de la resina por tratamiento con TFA/agua (4:1) (1,5 ml). Después de agitar durante 45 min, la solución de TFA se recogió de la resina por filtración y la resina se lavó con TFA (1 ml) y TFA/agua (1:1) (10 ml). Las fracciones de TFA combinadas se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color rojizo-pardo. El producto, identificado por LCMS, se purificó por HPLC prep. usando una columna ultro 120 C18 de 20 x 50 mm con una realización de 22 ml/min de gradiente al 4 % (AcCN/agua, TFA al 0,1 %) durante 16 min. Las fracciones purificadas se liofilizaron a sequedad. El residuo sólido

se liofilizó de nuevo en CH₃CN/agua (1:1) (5 ml) para dar 4 mg de producto puro (3) en forma de un sólido de color blanco (~9 % de rendimiento).

Ejemplo 10 (Ejemplo de referencia)

5 Síntesis de [2-(3,3-dimetil-ureido)-1-hidroxycarbamoil-etil]-amida del ácido 4'-etil-bifenil-4-carboxílico (3) (Continuación de (2) del Ejemplo 9 anterior)

Se añadió cloruro de dimetilcarbamilo (103 mg, 0,96 mmol) a una mezcla de resina de DAP desprotegida (2) (125 mg, 0,096 mmol) y lutidina (225 µl, 1,92 mmol) en DCM (1,5 ml). Después de agitar a ta durante 5 horas, la mezcla se drenó y se lavó con DCM (5 x 2 ml), DMF (5 x 2 ml) y DCM (5 x 2 ml). El producto se escindió de la resina por tratamiento con TFA/agua (4:1) (1,5 ml). Después de agitar durante 45 min, la solución de TFA se recogió de la resina por filtración y la resina se lavó con TFA/agua (1:1) (2 ml). Las fracciones de TFA combinadas se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color rojizo-pardo. El producto, identificado por LCMS, se purificó por HPLC prep. usando una columna ultro 120 C18 de 20 x 50 mm con una realización de 22 ml/min de gradiente al 4 % (AcCN/agua, TFA al 0,1 %) durante 16 min. Las fracciones purificadas se liofilizaron a sequedad. El residuo sólido se liofilizó de nuevo en CH₃CN/agua (1:1) (5 ml) para dar 5 mg de producto puro (3) en forma de un sólido de color blanco (~13% de rendimiento).

Ejemplo 11 (Ejemplo de referencia)

Síntesis de [2-(2-amino-etilamino)-1-hidroxycarbamoil-etil]-amida del ácido 4'-etil-bifenil-4-carboxílico (2)

Se añadieron secuencialmente NaBH₃CN (3,1 mg, 0,05 mmol) seguido de ácido acético (6 µl, 1,0 mmol) a una suspensión agitada de bifenil-DAP-hidroxamato (1) (20 mg, 0,096 mmol) y Boc-amino-acetaldehído (6,4 mg, 0,4 mmol) en MeOH (1,5 ml) en un vial de 4 ml. La reacción se siguió por LCMS. Después de agitar 12 horas, la reacción turbia solo se había completado en un 50 %. La reacción se concentró a presión reducida para dar una suspensión pegajosa que se disolvió en DMSO. El producto se purificó por HPLC prep. usando una columna ultro 120 C18 de 20 x 50 mm con una realización de 22 ml/min de gradiente al 3% (AcCN/agua, TFA al 0,1 %) durante 16 min. Las fracciones purificadas se liofilizaron a sequedad. El polvo seco se disolvió en CH₃CN/agua (1:1) (1 ml) y HCl 1 M (700 µl). Después de calentar a 50 °C durante 75 min, la mezcla de reacción se liofilizó de nuevo a sequedad para producir 7,1 mg de (2) en forma de una sal 2 x HCl como un polvo de color blanco (~17 % de rendimiento).

Ejemplo 12 (Ejemplo de referencia)

Síntesis de N-(1-(N-hidroxycarbamoil)1S,2R)-2-hidroxipropil)[4-(2-feniletinil)fenil]carboxamida

30 Preparación de ácido 4-feniletinil-benzoico (3)

Se mezclaron éster metílico del ácido 4-yodo-benzoico (1) (20,0 g, 76,34 mmol), etinil-benceno (2) (8,56 g, 83,96 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,65 g, 0,92 mmol) y CuI (0,35 g, 1,83 mmol) con THF (110 ml) en un matraz de fondo redondo en una atmósfera de argón. El THF seco se roció con argón seco sin oxígeno durante al menos 5 min inmediatamente antes del uso. La reacción se enfrió a 10 °C y se añadió TEA (16 ml). El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a TA en una atmósfera de argón. Después de 2,5 h, la reacción se diluyó con EtOAc (400 ml) y los sólidos se retiraron por filtración a través de una capa de celite. El filtrado orgánico se lavó con HCl 1 M (60 ml), NaHCO₃ ac. sat. (60 ml), agua (60 ml) y salmuera (60 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El éster metílico sólido en bruto se disolvió en MeOH (400 ml), NaOH 6 M (30 ml) y agua (50 ml). La reacción se agitó a 70 °C hasta que se formó una solución transparente (aprox. 1 h). La reacción podría seguirse por LCMS. La reacción se enfrió y se diluyó con agua (500 ml) y hexano (100 ml). El pH se ajustó a pH 6-7. El sólido de color blanco que se formó se recogió y se lavó con agua (3 x 60 ml) y hexano (3 x 60 ml). El sólido (3) se secó al vacío, produciendo 17,3 g (rendimiento aproximadamente cuantitativo con un 99 % de pureza).

Preparación de éster metílico del ácido 3-hidroxi-2-(4-feniletinil-benzoilamino)-butírico (4)

Una solución de éster metílico de treonina (1,66 g, 9,8 mmol) y DIEA (1,53 ml, 8,8 mmol) en DMF (10 ml) se añadió a una solución agitada de (3) (1,55 g, 7,0 mmol) y DIEA (1,53 ml, 8,8 mmol) en DMF (11 ml) a ta. Después de 12 h, la reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con HCl 0,5 M (2 x 60 ml), NaHCO₃ ac. sat. (60 ml), salmuera diluida al 50 % (60 ml) y salmuera sat. (60 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Después del secado al vacío, se obtuvieron 2,34 g de sólido de color blanco (4) (rendimiento aproximadamente cuantitativo con un 99 % de pureza).

50 Preparación de N-(2-Hidroxi-1hidroxycarbamoil-propil)-4-feniletinil-benzamida (5)

Una solución de (4) (2,34 g, 7,0 mmol) en MeOH (20 ml) y DCM (30 ml) se añadió a una suspensión enfriada (baño a -10 °C) de sal HCl de hidroxilamina (4,81 g, 70,0 mmol) y NaOMe (4,16 g, 77,0 mmol) en MeOH (30 ml). La reacción se siguió por LCMS. Después de agitar durante 2 horas, la reacción pareció interrumpirse cuando se había completado en un 50 %. Se añadió 1 equivalente más de NaOMe (0,416 g). Después de 3 horas, la reacción se

completó en un 75 %. Se añadió 0,5 equivalente más de NaOMe (0,21 g). Después de 4 horas, la reacción se completó en un 90 %. Se añadieron 0,15 equivalentes más de NaOMe (0,064 g) para un total de 12,65 equivalentes de NaOMe. El pH de la reacción estaba entre 11-12 y había reaccionado hasta completarse en aproximadamente un 95 %. La reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (2 x 60 ml), salmuera diluida al 50 % (60 ml) y salmuera sat. (60 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de DMA. El producto se purificó por HPLC prep. usando una columna Ultra 120 C18 de fase inversa con una realización de gradiente al 2 % (AcCN/agua, TFA al 0,1 %). Las fracciones purificadas se liofilizaron a sequedad. El producto en forma de la sal TFA se disolvió en AcCN/agua (50:50) (80 ml), HCl ac. 1 N (13 equivalente) y se liofilizó de nuevo para dar 1,3 g de un polvo de color blanco (5) con un rendimiento del 55 % y una pureza >97 %.

Ejemplo 13 (Ejemplo de referencia)

Síntesis de ácido 3-(R)-amino-2-(S)-(3-feniletinil-benzoilamino)-butil-hidroxiámico (10)

Preparación de éster metílico del ácido 3-(R)-azido-2-(S)-(3-feniletinil-benzoilamino)-butírico (9)

El compuesto (9) se preparó por los mismos procedimientos que para el compuesto (6) del Ejemplo 5 anterior usando el compuesto (3) del Ejemplo 12 anterior. El producto (9) se obtuvo con un rendimiento del 92 % (952 mg). HPLC (220 nm, 41 min de ejecución) 32,64 min; HPLC (220 nm, 17 min de ejecución) 15,08 min LCMS: LC (214 nm) 3,16 min, MS (ES+) m/z 363,1 (C₂₀H₁₈N₄O₃+H requiere 363,14).

Preparación de ácido 3-(R)-amino-2-(S)-3-feniletinil-benzoilamino)-butil-hidroxiámico (10)

Se añadió trifetilfosfina (526 mg, 2,0 mmol) a una solución agitada de (9) (726 mg, 2,0 mmol) a ta. Después de 3 días, la reacción se completó según se determinó por TLC (EtOAc/Hex (2:1)) y LCMS. La reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido de color marfil. La amino-fosfina en bruto se disolvió en MeOH (20 ml) para dar una solución e color amarillo pálido. A la solución de amino-fosfina se le añadió secuencialmente sal HCl de hidroxilamina (1,4 g, 20,0 mmol) seguido de polvo de NaOMe recién preparado (1,3 g, 24,0 mmol) para preparar una suspensión lechosa a pH 10. Después de 36 h, la reacción se completó por LCMS. La reacción se evaporó a presión reducida para dar un sólido de color amarillo que se secó al vacío. El producto en bruto (2,75 g) se trituró con éter (3 x 50 ml) para retirar las impurezas (P(O)Ph₃) y después se disolvió en EtOH abs. (120 ml) con sonicación durante 15 min. Se retiró por filtración con succión un polvo fino de color blanco y la porción etanólica de color amarillo transparente se concentró a un pequeño volumen. El producto en bruto se disolvió en DMSO (8 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna Ultra 120 C18 75 x 300 mm) con realización de un gradiente (AcCN/agua, TFA al 0,1 %) de 5 a 70 % durante 55 min. Las fracciones purificadas se combinaron y se liofilizaron a sequedad. El producto en forma de la sal TFA se disolvió en AcCN/agua (50:50) (100 ml), HCl ac. 1 N (1 equivalente) y se liofilizó de nuevo para dar 325 mg de (10) en forma de un polvo de color amarillo claro en forma de la sal HCl (43% de rendimiento). HPLC (220 nm, 41 min de ejecución) 18,31 min; HPLC (220 nm, 17 min de ejecución) 9,11 min; LCMS: LC (214 nm) 1,91 min, MS (ES+) m/z 338,1 (C₁₉H₁₉N₃O₃+H requiere 338,14).

Síntesis de Análogos de 4'-(N-Acilamino)-Tolan Dap

Ejemplo 14 (Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-({4-[(aminoacetil)amino]fenil}etinil)-N-[(1S)-1-(aminometil)-2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]benzamida

Preparación de 2-N-Boc-amino-N-(4-yodo-fenil)-acetamida (2)

Una solución de Boc-Gly-OH (1,752 g, 10,0 mmol) en DCM (18 ml) y DMF (1 ml) se trató con EDCI (1,994 g, 10,4 mmol) y HOBt (1,351 g, 10,0 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió 4-yodoanilina (1) (2,290 g, 10,4 mmol) y la reacción se controló por TLC (25:1 de DCM/MeOH (F_r = 0,6)). Después de 24 h, la solución se diluyó con EtOAc (250 ml), se lavó con HCl 1,0 M (3 x 100 ml), NaHCO₃ sat. (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2,900 g (77% de rendimiento) de (2) en forma de un sólido de color blanco.

Preparación de éster metílico del ácido (2S)-3-N-Boc-amino-(4-etinil-benzoilamino)-propiónico 4

Se añadió dietilamina (3,5 ml, 20,0 mmol) a una solución agitada de ácido 4-etinilbenzoico (3) (910 mg, 6,22 mmol), hidrocloreuro de H-Dap(Boc)-OMe (1,903 g, 7,47 mmol), EDCI (1,432 g, 7,47 mmol) y HOBt (910 mg, 6,73 mmol) en DMF (50,0 ml). Después de agitar durante 20 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (400 ml), se lavó con HCl 1,0 M (2 x 100 ml), NaHCO₃ saturado (2 x 100 ml), H₂O (4 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar 2,140 g (99% de rendimiento) de (4) en forma de un sólido de color castaño, p.f. = 110-111 °C. LRMS (ES+) m/z 346,9 (C₁₈H₂₂N₂O₅+H requiere 347,10).

Preparación de (2S)-3-[(terc-butoxi)carbonilamino]-2-[(4-[2-(4-{2-[(terc-butoxi)carbonil amino]acetilamino}fenil)etinil]fenil]carbonilamino) propanoato de metilo (5)

A una suspensión de (2S)-3-[(terc-butoxi)carbonilamino]-2-[(4-etinilfenil)carbonilamino]propanoato de metilo (4) (200

5 mg, 0,577 mmol) y 2-[(terc-butoxi)carbonilamino]-N-(4-yodofenil)acetamida (2) (476 mg, 1,26 mmol) se le añadió Et₃N (350 µl, 2,5 mmol). La solución se purgó con una corriente de N₂ durante varios minutos y se añadieron PdCl₂(PPh₃)₂ (20 mg, 0,028 mmol) y CuI (10,6 mg, 0,055 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h y después se concentró por evaporación rotatoria. El residuo en bruto de color negro se cromatografió dos veces por cromatografía sobre gel de sílice (30:1 de CH₂Cl₂/MeOH) para dar 285 mg (83%) de (5) en forma de una espuma de color amarillo.

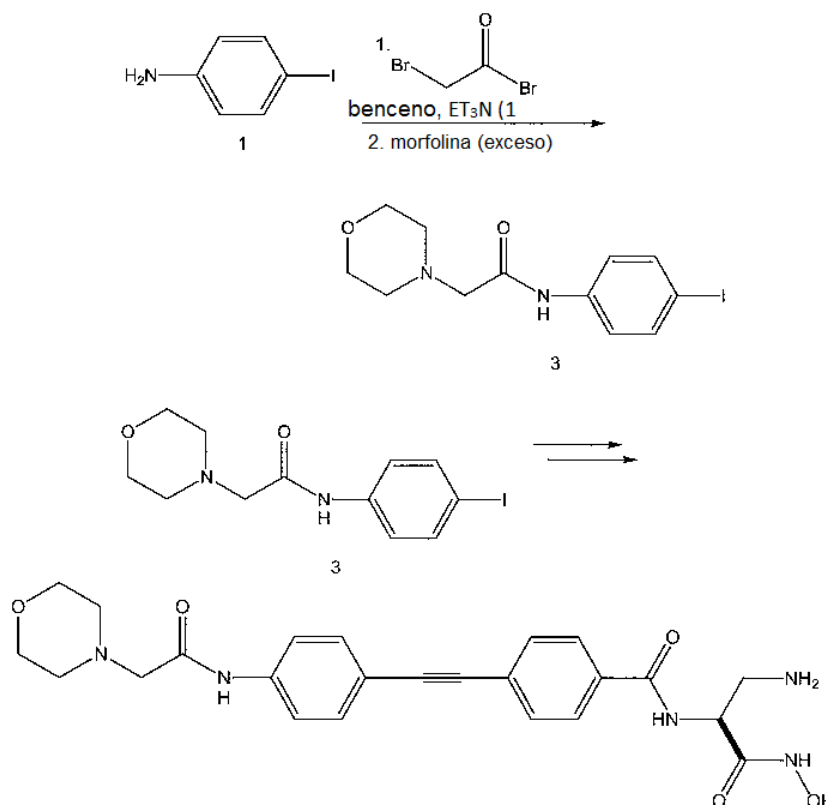
Preparación de N-(4-{2-[4-(N-{1-(N-hidroxicarbamoil)(1S)-2-[(terc-butoxi)carbonil amino]etil}carbamoil)fenil]etil}fenil)-2-[(terc-butoxi)carbonil]acetamida (6)

10 A una solución de hidrocloruro de hidroxilamina (98 mg, 1,41 mmol) en MeOH (1,3 ml) a 0 °C se le añadió NaOMe al 25 % en peso (460 mg, 2,13 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 15 min y después se cargó con una solución de (5) (279 mg, 0,469 mmol) en THF (1,5 ml) y MeOH (0,6 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con 4:1 de CHCl₃/iPrOH (50 ml) y se lavó con HCl 0,1 M (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez más con 4:1 de CHCl₃/iPrOH (30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se suspendió en 10:1 de CH₂Cl₂/MeOH (4 ml), se filtró y se lavó con 50:1 de CH₂Cl₂/MeOH (2 ml) y Et₂O (10 ml) para proporcionar 180 mg (64%) de (6) en forma de un polvo de color blanco.

Preparación de 4-({4-[(aminoacetil)amino]fenil}etil)etil-N-[(1S)-1-(aminometil)-2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]benzamida (7)

20 A un matraz secado al horno que contenía (6) (130 mg, 0,218 mmol) se le añadió 1:1 de TFA/CH₂Cl₂ (2,5 ml). La solución de color rosa resultante se agitó durante 2 h y se concentró para dar una goma de color rosa. El residuo en bruto se aclaró con CH₂Cl₂ (4 ml), se concentró por evaporación rotatoria y se disolvió en THF (2 ml) y MeOH (0,4 ml). Se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (200 µl) y el precipitado resultante se filtró y se lavó con Et₂O (10 ml) para proporcionar 90 mg de (7) en forma de un polvo de color castaño pálido.

Reacción de Yodoanilina con Bromuro de Bromoacetilo



25 Se añadió gota a gota bromuro de bromoacetilo (175 µl, 2,00 mmol) durante 5 minutos a una solución de 4-yodoanilina (438 mg, 2,00 mmol) y Et₃N (280 µl, 2,00 mmol) en benceno (5 ml). La reacción se agitó 1 hora, se trató con morfolina (1,0 ml, 11,5 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con KOH acuoso 0,1 M (50 nml) y H₂O (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (100:1 de CH₂Cl₂/MeOH) proporcionó 630 mg (91 %) de N-(4-yodofenil)-2-morfolin4-ilacetamida en forma de un sólido ceroso de color castaño. Este producto se

30

convirtió en análogos de una manera similar a la del Ejemplo 14.

Ejemplo A (Ejemplo de referencia)

Preparación de éster metílico del ácido 4-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-buta-1,3-diinil]-benzoico

5 Se añadió DIEA (9,7 ml, 55,1 mmol) a una solución agitada de ácido 4-yodo-benzoico (5,49 g, 22,2 mmol), HOAT (3,08 g, 22,6 mmol) y EDC (4,33 g, 22,6 mmol) en DMF (85 ml). Después de 2 min, se añadió en una porción H-DAP(Boc)-OMe (1). Después de 12 horas, se descubrió por LCMS que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con EtOAc/hexano (1:1) (500 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 80 ml), NaOH 1 N (2 x 80 ml), agua (2 x 80 ml) y salmuera sat. (80 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El residuo se filtró a través de un lecho de filtro de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (1:1). Las fracciones con producto se evaporaron para dar 9,3 g de producto (éster metílico del ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-yodo-benzoilamino)-propiónico) con un rendimiento del 93 %. Este producto se convirtió en análogos de una manera similar a la de los Ejemplos mencionados anteriormente.

Ejemplo 15 (Ejemplo de referencia)

N-(1-(N-hidroxicarbamoil)(1S,2R)-2-hidroxiopropil)(4-{2-[4-(morfolin4-ilmetil)fenil]etinil}fenil)carboxamida (5)

15 Preparación de éster metílico del ácido (2S, 3R)-2-[4-(4-formil-feniletinil)-benzoilaminol-3-hidroxi-butírico (3)

Una solución de (2S,3R)-metil-2-(4-etinilbenzamido)-3-hidroxi-butanoato (1) (745 mg, 2,85 mmol), 4-yodobenzaldehído (2) (902 mg, 3,89 mmol) y Et₃N (900. µl, 6,5 mmol) en THF (50 ml) se purgó con una corriente de N₂ durante dos minutos y después se trató con PdCl₂(PPh₃)₂ (70 mg, 0,10 mmol) y CuI (34 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 h, se concentró por evaporación rotatoria y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40:1 de DCM/MeOH) para dar 0,833 g (80 % de rendimiento) de (3) en forma de un polvo de color amarillo pálido, p.f. = 143-144°C. F_r = 0,3 (25:1 de DCM/MeOH); LRMS (ES+) m/z 366,1 (C₂₁H₁₉NO₅ +H requiere 366,13); HPLC (300 nm, 47 min) 15,3 min.

Preparación de éster metílico del ácido (2S, 3R)-3-hidroxi-2-[4-(4-morfolin4-ilmetil-feniletinil)-benzoilamino]-butírico (4)

25 Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,670 g, 3,16 mmol) a una solución de benzaldehído (3) (0,822 g, 2,25 mmol) y morfolina (260 µl, 2,97 mmol) en THF (15 ml) en una atmósfera de N₂ y la reacción se controló por TLC (25:1 de DCM/MeOH, F_r = 0,2). Después de agitar durante 4 h, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (150 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un jarabe de color amarillo. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (35:1 de DCM/MeOH) proporcionó 0,844 g (86% de rendimiento) de (4) en forma de una espuma pegajosa de color blanco.

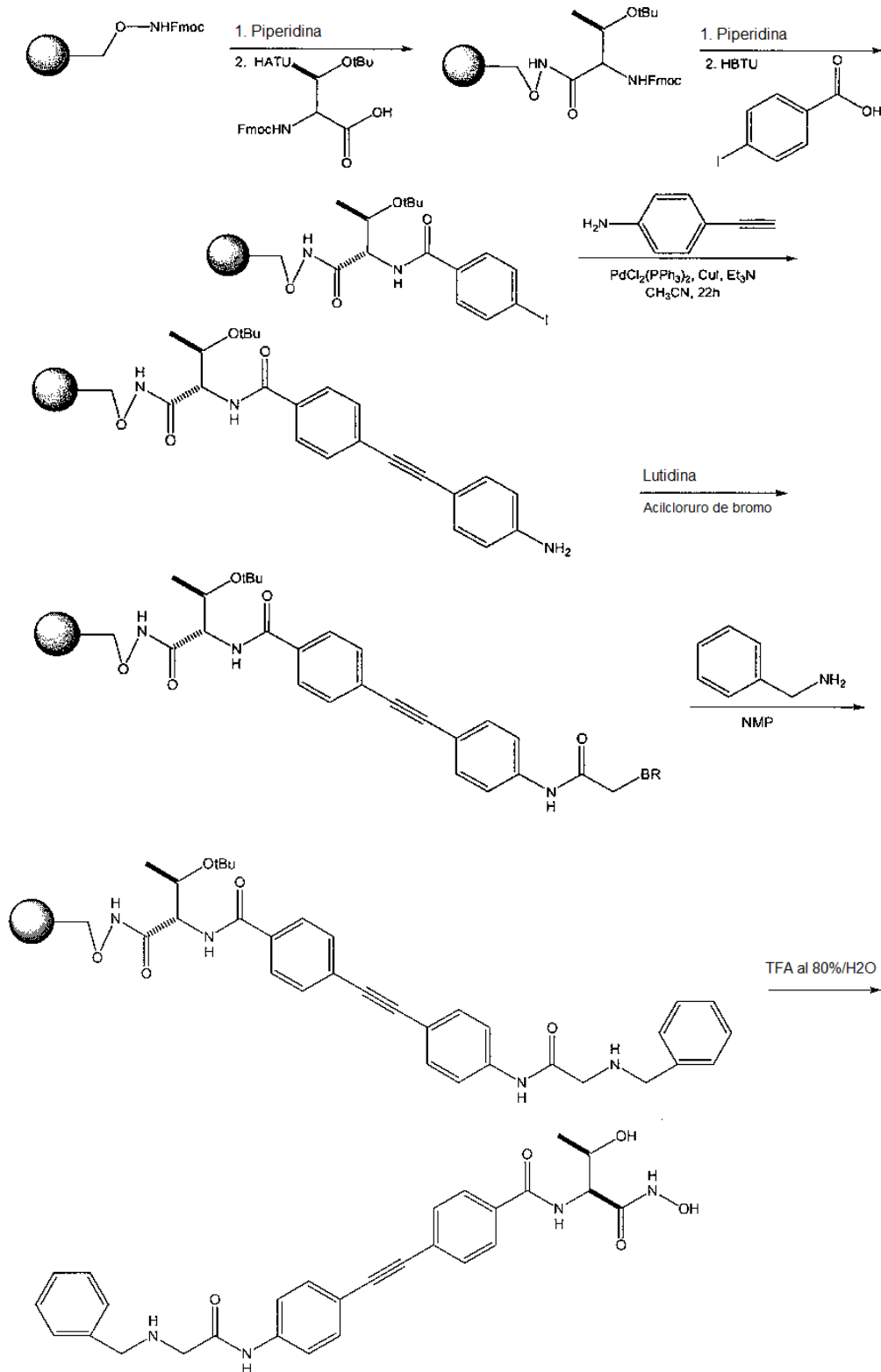
Preparación de (2S, 3R)-N-(2-Hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-morfolin4-ilmetil-feniletinil)-benzamida (5)

35 Se añadió metóxido sódico (25 % en peso en MeOH, 1,860 g, 8,60 mmol) a una solución agitada de hidrocloreto de hidroxilamina (400 mg, 5,76 mmol) en MeOH anhidro (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar durante 20 min, se añadió una solución de éster metílico (4) (829 mg, 1,90 mmol) en 1:1 de MeOH/THF (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 M (6 ml), se concentró por evaporación rotatoria para retirar los disolventes orgánicos y se diluyó con DMSO (4 ml). La RP-HPLC analítica (columna C₁₈, gradiente de CH₃CN al 5-35 %, TFA al 0,1 %, análisis UV 300 nm, 16 min) indicó una pureza del 85 % para la mezcla del producto en bruto. La purificación por RP-HPLC preparativa y la liofilización de las fracciones recogidas dieron 701 mg (81 %) de (5) en forma de un sólido esponjoso de color blanco. LRMS (ES+) m/z 438,1 (C₂₄H₂₇N₃O₅+H requiere 438,20); RP-HPLC (300 nm, 16 min de ejecución) 8,7 min.

Procedimientos de Resina para Sintetizar Hidroxamatos de Tolanilo

Ejemplo 16 (Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-[[4-[[[(bencilamino)acetil]amino]fenil]etinil]-N-{(1S,2R)-2-hidroxi-1-[(hidroxiamino)carbonilpropil]benzamida



5

1. Acoplamiento con Resina de Fmoc Hidroxilamina

La resina se hinchó previamente mediante la adición de DCM y agitación durante 30 min. La resina se drenó, se añadió piperidina al 20 % en DMF, la resina se agitó durante 1,25 horas y finalmente se drenó y se lavó en 2 x DMF y 2 x DCM. Después de drenar completamente, se añadió piperidina al 20 % en DMF para lograr la escisión en 1,25 horas. La resina se lavó 4 x DMF, 4 x DCM y se drenó completamente. En un matraz aparte, se mezcló el aminoácido (Fmoc-Thr tBu-OH, o Fmoc-DAP Boc-OH, 4 equiv.), se añadieron HATU (4 equiv.), DMF (60 ml) y base de Hunig (8 equiv.) y se agitó durante 2-3 min. La mezcla se añadió a la resina y se agitó durante 20-24 horas. Posteriormente, la resina se drenó y se sometió a un lavado convencional (1 x DCM, 4 x DMF y 4 x DCM). El Fmoc se retiró del aminoácido mediante la adición de piperidina al 20 % en DMF y agitación durante 1,25 horas, se drenó y se sometió al lavado convencional (1 x DCM, 4 x DMF y 4 x DCM).

2. Acoplamiento de Ácido of 4-yodobenzoico con la Resina de Aminoácido

Una mezcla de ácido 4-yodobenzoico (4 equiv.), HBTU (4 equiv.) y DMF (60 ml) se agitó durante varios minutos. Posteriormente, se añadió base de Hunig (8 equiv.) y la mezcla se agitó durante 2-3 min más. Después, la mezcla preactivada se añadió a resina de Thr o DAP preparada (Fmoc eliminado, 7,5 g, 5,775 mmol). La reacción se agitó durante 12-16 horas, seguido del lavado convencional (1 x DCM, 4 x DMF y 4 x DCM).

3. Acoplamiento de Alquino sobre la Resina

A la resina 4-yodobenzoica (4 g, 3,08 mmol) se le añadieron 4-aminofenilacetileno (3 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,04 equiv.), CuI (0,08 equiv.) y THF (purgado con argón). Después de mezclar durante 1 min, se añadió TEA (4,5 equiv.) y la reacción se agitó durante 12 horas a TA en una atmósfera de argón.

4. Acoplamiento de Anilina con Cloruro de Bromoacetilo sobre la Resina

A la resina de anilina (4 g, 3,08 mmol) se le añadieron DCM (30 ml) y lutidina (10 equiv.) y se agitó durante 1 min. Se añadió lentamente cloruro de bromoacetilo (8 equiv.) en DCM (5 ml). Después de la adición, la suspensión se agitó durante 1,5 a 1,75 horas. Posteriormente, se realizó el drenado y después un lavado con 2 x DCM, 4 x DMF y 4 x DCM.

5. Desplazamiento con Aminas sobre la Resina

A la resina de bromoacetilo (125 mg) se le añadió NMP (1,5 ml) seguido de amina (0,2 g o ml, es decir, exceso) y la suspensión se agitó durante 12-16 horas a TA. Para neutralizar la sal, se añadió TEA. El imidazol se calentó a 38 °C durante 24 h (en el caso de las anilinas, se calentaron a 38 °C durante 48 h). La mezcla de reacción se drenó y se lavó 4 x DMF y 4 x DCM.

6. Escisión de la Resina y Desprotección de Thr tBu y DAP Boc

La resina (125 mg) se absorbió en TFA/agua (80:20 v/v) (1,5 ml) a TA durante 45 min. Después de la escisión, la solución se recogió y la resina se lavó con más mezcla de TFA/agua (0,75 ml). A la solución de TFA/producto se le añadieron una solución de acetonitrilo/agua (1:1 v/v, 10 ml) y agua pura (2,5 ml). La mezcla se congeló en nitrógeno líquido durante 15 min y se liofilizó. El residuo seco se disolvió de nuevo en la solución de acetonitrilo/agua (1:1 v/v, 10 ml) seguido de la adición de HCl ac. 1 M (1,2 equiv. por nitrógeno básico), se congeló y se liofilizó para dar un polvo.

Síntesis de Ácido 3'-Nitro-Tolan Treonina Hidroxámico**Ejemplo 17 (Ejemplo de referencia)****(1S,2R)-N-(2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(3-nitro-feniletinil)-benzamida****40 Preparación de (1S,2R)-(2-terc-butoxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-etinil-benzamida sobre Resina de 2-clorotritilo de Hidroxilamina (3)**

Se hinchó resina de Fmoc-treonina (1) (0,522 g, 0,365 mmol, 0,70 mmol) en DCM (5 ml) durante 2 h y se drenó. La resina se trató con piperidina al 20 % en DMF (6 ml) durante 1 hora, se lavó con DMF (4 x 6 ml) y DCM (4 x 6 ml) y se drenó completamente. En un matraz aparte, se disolvieron ácido 4-etinilbenzoico (2) (0,160 g, 1,10 mmol), DIC (0,280 ml, 1,79 mmol), HOBt (0,148 g, 1,10 mmol) y DIEA (0,4 ml, 2,30 mmol) en DCM (1 ml) y DMF (4 ml), se agitaron durante 15 min y se añadieron a la resina. Después de agitar durante 36 h, la mezcla se drenó, se lavó con DMF (4 x 6 ml) y DCM (4 x 6 ml) y se secó al vacío para dar 0,495 g de (3) en forma de una resina de color amarillo.

Preparación de (1S,2R)-N-(2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(3-nitro-feniletinil)-benzamida (5)

La resina (3) (100 mg, 0,070 mmol) se hinchó en DCM (2 ml) durante 1 h y se drenó. Una solución de 1-yodo-3-nitrobenzoceno (4) (87,1 mg, 0,350 mmol) y Et₃N (150 µl, 1,10 mmol) en DMF (1,5 ml) se purgó con una corriente de burbujas de N₂ durante dos minutos y se añadió a la resina. Después de mezclar durante 5 min, se añadieron

PdCl₂(PPh₃)₂ (10,0 mg, 0,014 mmol) y CuI (7,0 mg, 0,036 mmol) y la mezcla se agitó durante 26 h. La resina se drenó, se lavó con DMF (3 x 2 ml), DCM (3 x 2 ml) y se escindió con TFA al 10 %/DCM (1,5 ml) durante 20 min. La solución se recogió y la resina se aclaró con más TFA al 10 %/DCM (1,0 ml). Las fracciones escindidas se combinaron, se trataron con TFA puro (2,0 ml), se agitaron durante 1 h a ta y se concentraron por evaporación rotatoria para dar un residuo en bruto de color pardo. La purificación por RP-HPLC (columna C₁₈, gradiente de CH₃CN al 5-65 %, TFA al 0,1 %, análisis UV 300 nm, 28 min) y la liofilización de las fracciones recogidas proporcionaron 6,0 mg (22% de rendimiento) de (5) en forma de una espuma de color blanco. LRMS (ES+) m/z 384,2 (C₁₉H₁₇N₃O₆+H requiere 384,15); RP-HPLC (300 nm, 28 min de ejecución) 15,2 min.

Síntesis de Ácido 4'-Trifluorometoxi-Tolan Dap Hidroxámico

10 Ejemplo 18 (Ejemplo de referencia)

(1S)-N-(2-amino-1-hidroxicarbamoil-etil)-4-(4-trifluorometoxi-feniletinil)-benzamida (5)

Preparación de (1S)-N-(2-(Boc)-amino-1-hidroxicarbamoil-etil)-4-etinil-benz-amida sobre Resina de 2-clorotritilo de Hidroxilamina (3)

Se hinchó resina de Fmoc-Dap (1) (1,330 g, 0,931 mmol, 0,70 mmol/g) en DCM (15 ml) durante 2 h y se drenó. La resina se trató con piperidina al 20 % en DMF (20 ml) durante 1 hora, se lavó con DMF (3 x 15 ml) y DCM (3 x 15 ml) y se drenó completamente. En un matraz aparte, se disolvieron ácido 4-etinilbenzoico (2) (0,408 g, 2,793 mmol), DIC (0,70 ml, 4,470 mmol), HOBt (0,377 g, 2,793 mmol) y DIEA (1,0 ml, 5,7 mmol) en DCM (10 ml) y DMF (2 ml), se agitaron durante 15 min y se añadieron a la resina. Después de agitar durante 36 h, la mezcla se drenó, se lavó con DMF (3 x 15 ml) y DCM (3 x 15 ml) y se secó al vacío para dar 1,290 g de (3) en forma de una resina de color amarillo.

Preparación de (1S)-N-(2-amino-1-hidroxicarbamoil-etil)-4-(4-trifluorometoxi-feniletinil)-benzamida (5)

La resina (3) (120 mg, 0,084 mmol) se hinchó en DCM (2 ml) durante 1 h y se drenó. Una solución de 4-(trifluorometoxi)yodobenceno (4) (96,8 mg, 0,336 mmol) y Et₃N (150 µl, 1,10 mmol) en DMF (2,0 ml) se purgó con una corriente de burbujas de N₂ durante dos minutos y se añadió a la resina. Después de mezclar durante 5 min, se añadieron PdCl₂(PPh₃)₂ (18,0 mg, 0,025 mmol) y CuI (8,0 mg, 0,042 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 h. La resina se drenó, se lavó con DMF (3 x 2 ml), DCM (3 x 2 ml) y se escindió con TFA al 10 %/DCM (2,0 ml) durante 20 min. La solución se recogió y la resina se aclaró con más TFA al 10 %/DCM (1,0 ml). Las fracciones escindidas se combinaron, se trataron con TFA puro (3,0 ml), se agitaron durante 1 h a ta y se concentraron por evaporación rotatoria para dar un residuo en bruto de color pardo. La purificación por RP-HPLC (columna C₁₈, gradiente de CH₃CN al 5-55%, TFA al 0,1 %, análisis UV 300 nm, 28 min) y la liofilización de las fracciones recogidas proporcionaron 9,0 mg (25% de rendimiento) de (5) en forma de un sólido de color blanco. LRMS (ES+) m/z 408,0 (C₁₉H₁₆F₃N₃O₄+H requiere 408,11); RP-HPLC (300 nm, 28 min de ejecución) 18,0 min.

Ejemplo 19 (Ejemplo de referencia)

Síntesis de N-(1-(N-hidroxicarbamoil)(1S,2R)-2-hidroxiopropil)[4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)fenil]carboxamida

35 Se preparó éster metílico del ácido 4-(2,2-dibromo-vinil)-benzoico (2) por el método de Wang, S., et al., J. Org. Chem. 1999, 64, 8873-8879.

Una solución de (2) (5,76 g, 18,0 mmol), etinil-benceno (3) (2,57 g, 25,2 mmol), Pd₂dba₃ (164 mg, 0,18 mmol) y tris(4-metoxifenil) fosfina (TMPP) (253 mg, 0,72 mmol) se disolvieron en DMF (60 ml) rociada con argón (5 min). La reacción se roció con argón durante 1 min, a la mezcla de reacción agitada se le añadió TEA (7,5 ml, 54,0 mmol) y después se calentó en una atmósfera de argón a 85°C durante 3,5 horas. Se descubrió que la reacción se había completado por LCMS. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc/hexano (1:1) (300 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 M (2 x 50 ml), NaOH 1 M (3 x 50 ml), agua (2 x 50 ml) y salmuera sat. (50 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 5,25 g de producto en bruto en forma de un aceite. El aceite se trató con aproximadamente 20 ml de una solución de EtOAc al 20 %/hexano que se calentó para disolver el residuo. Las paredes del matraz se lavaron con la solución de EtOAc al 20 %/hexano (5 ml) que, después de la refrigeración, dieron 1,45 g de producto puro (31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. El producto de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc (8 %)/hexano como eluyente. Las fracciones puras se evaporaron y se secaron al vacío para dar más cantidad de producto típicamente con un rendimiento de la adición del 25-30 %.

50 Se preparó éster metílico del ácido 4-(4-fenil-but-1,3-diinil)-benzoico (4) de acuerdo con el método de Wang, S., et al., Org. Lett. 2000, 2(18), 2857-2860.

Preparación de ácido 4-(4-fenil-but-1,3-diinil)-benzoico (5)

Una solución ac. 3 M de NaOH (20 ml) se añadió a una solución agitada de éster metílico (4) (1,45 g, 5,6 mmol) en MeOH (100 ml) a ta. La solución de reacción se calentó a reflujo durante 45 min hasta que la reacción se volvió

transparente. Todo el material de partida desapareció según se determinó por TLC y HPLC. La reacción se enfrió a ta y se retiró algo de MeOH (~50 ml) por evaporación a presión reducida. A la mezcla se la añadió agua (100 ml). Se añadió gota a gota HCl conc. a la solución agitada hasta que se hizo ácida según se determinó con papel de pH (pH 2). El precipitado de color blanco que se formó se recogió por filtración por succión. El sólido se lavó con agua (3 x 20 ml) y hexano (2 x 20 ml) para dar, después del secado, 1,35 g de (5) con un rendimiento del 99 %.

La conversión posterior del compuesto (5) en N-((2S,3R)-3-hidroxi-1-(hidroxiamino)-1-oxobutan-2-il)-4-(penta-1,3-diinil)benzamida (7) se realizó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 12 para la síntesis de N-(2-Hidroxi-1-hidroxycarbamoil-propil)-4-feniletinil-benzamida (compuesto 5). LCMS MH+ +363,13.

Ejemplo B (Ejemplo de referencia)

10 Síntesis de N-[(1S)-1-(aminometil)-2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]-4-[4-(4-aminofenil)buta-1,3-diinil]benzamida

Preparación de éster metílico del ácido 2-[4-[4-(4-amino-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzoilamino]-3-terc-butoxicarbonil amino-propiónico (2)

Se añadió DIEA (10,5 ml, 60,3 mmol) a una solución agitada de ácido 4-[4-(4-Amino-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzoico (1) (5,0 g, 19,1 mmol), HOBT (2,72 g, 20,1 mmol) y EDC (3,85 g, 20,1 mmol) en DMF (80 ml). Después de 2 min, se añadió en una porción H-DAP(Boc)-OMe (5,12 g, 2,1 mmol). Después de 12 horas a ta, se descubrió que la reacción se había completado por LCMS. La reacción se diluyó con EtOAc/hexano (4:1) (500 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH 1 N (2 x 80 ml), agua (2 x 80 ml) y salmuera sat. (80 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El residuo se filtró a través de un lecho de filtro de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (4:1). Las fracciones con producto se evaporaron para dar 8,02 g de (2) con un rendimiento del 91 %. La conversión posterior de (2) en el ácido hidroxámico final se realizó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 12 para la síntesis de N-(2-Hidroxi-1-hidroxycarbamoil-propil)-4-feniletinil-benzamida (compuesto 5).

Síntesis de Ácido 4-(Buta-1,3-diinil)-benzoico (4) para preparar análogos de 1,3-diinilo (tal como en el Ejemplo 20 a continuación)

Preparación de éster metílico del ácido 4-(4-trimetilsilanil-buta-1,3-diinil)-benzoico (3)

Una solución de 4-yodobenzoato de metilo (2) (4,510 g, 17,2 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (483 mg, 0,690 mmol) y Cul (262 mg, 1,37 mmol) en CH₃CN (50 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂ en ausencia de luz. Se añadió trietilamina (7,2 ml, 52,0 mmol), seguido de trimetilsilil-1,3-butadiino (1) (5,240 g, 42,8 mmol) y la reacción se agitó 3 h a 0 °C y durante 30 h a temperatura ambiente. La retirada del disolvente por evaporación rotatoria proporcionó un residuo bruto de color negro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (95:5 de hexanos/EtOAc) para dar 3,450 g (79 % de rendimiento) de (3) en forma de un sólido de color pardo, p.f. = 67-68 °C.

Preparación de ácido 4-(buta-1,3-diinil)-benzoico (4)

Se disolvió hidróxido potásico (3,700 g, 65,9 mmol) en H₂O (10 ml) y se añadió a una solución de (3) (3,420 g, 13,5 mmol) en THF (26 ml) en ausencia de luz. Después de agitar durante 16 h, la reacción se interrumpió con HCl 1,0 M (120 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con 1:1 de hexanos/benceno (150 ml) y se secó al vacío para proporcionar 2,100 g (91 % de rendimiento, 98% de pureza) de (4) en forma de un sólido de color pardo, p.f. >230 °C. Aunque se descubrió que el diino (4) era inestable a temperatura ambiente, podría almacenarse durante varias semanas a 0 °C observándose únicamente un poco de descomposición por TLC. F_r = 0,2 (4:1 de Hexanos/EtOAc); HPLC (300 nm, 28 min de ejecución) 16,0 min; LRMS (ES+) m/z 171,0 (C₁₁H₆O₂+H requiere 171,04).

Síntesis de un Ácido 3'-Nitrofenil-Diacetilenic-Dap Hidroxámico

40 Ejemplo 20 (Ejemplo de referencia)

N-(1-(N-hidroxycarbamoil)(1S)-2-aminoetil){4-[4-(3-nitrofenil)buta-1,3-diinil]fenil}carboxamida (6)

Preparación de Fmoc-Dap(Boc)-NHOH sobre resina de 2-clorotritilo de hidroxilamina (2)

Una suspensión de resina de 2-clorotritilo de N-Fmoc-hidroxilamina (1) (3,288 g, 2,53 mmol, 0,77 mmol/g, Novabiochem) en DCM (40 ml) se agitó durante 2 h y se drenó. La resina se trató con piperidina al 20 % en DMF (40 ml) durante 1 hora, se lavó con DMF (2 x 40 ml), se trató una segunda vez con piperidina al 20 % en DMF (40 ml), se lavó con DMF (3 x 40 ml) y DCM (3 x 40 ml) y se drenó completamente. En un matraz aparte, se disolvieron Fmoc-Dap(Boc)-OH (3,175 g, 7,44 mmol), HATU (2,829 g, 7,44 mmol) y DIEA (4,3 ml, 24,7 mmol) en DMF (35 ml), se agitaron durante tres minutos y se añadieron a la resina. Después de agitar durante 48 h, la mezcla se drenó, se lavó con DMF (4 x 40 ml) y DCM (4 x 40 ml) y se secó al vacío para dar 3,530 g de (2) en forma de una resina de color amarillo.

Preparación de (S)-N-(2-N-Fmoc-amino-1-hidroxicarbamoil-etil)-4-buta-1,3-diinil-benzamida sobre resina de 2-clorotritilo de hidroxilamina (4)

La resina (2) (3,530 g, 2,53 mmol, 0,71 mmol/g) se hinchó en DCM (40 ml) durante 2 h y se drenó. La resina se trató con piperidina al 20 % en DMF (40 ml) durante 1 hora, se lavó con DMF (4 x 40 ml) y DCM (4 x 40 ml) y se drenó completamente. En un matraz aparte, se disolvieron ácido 4-buta-1,3-diinil-benzoico (3) (1,076 g, 6,32 mmol), EDCI (1,457 g, 7,60 mmol), HOBt (1,048 g, 7,75 mmol) y DIEA (2,2 ml, 12,6 mmol) en DCM (25 ml) y DMF (5 ml), se agitaron durante 45 min y se añadieron a la resina. Después de agitar durante 48 h, la mezcla se drenó, se lavó con DMF (4 x 40 ml) y DCM (4 x 40 ml) y se secó al vacío para dar 3,35 g de (4) en forma de una resina de color pardo pálido.

10 Preparación de (S)-N-(2-amino-1-hidroxicarbamoil-etil)-4-[4-(3-nitro-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzamida (6)

La resina (4) (176 mg, 0,135 mmol) se hinchó en DCM (3 ml) durante 1 h y se drenó. Una solución de 1-yodo-3-nitrobenceno (5) (118 mg, 0,474 mmol) y Et₃N (200 µl, 1,43 mmol) en DMF (3,0 ml) se purgó con una corriente de burbujas de N₂ durante dos minutos y se añadió a la resina. Después de mezclar durante 5 min, se añadieron PdCl₂(PPh₃)₂ (6,0 mg, 0,009 mmol) y CuI (10,0 mg, 0,052 mmol) y la mezcla se agitó durante 36 h. La resina se drenó, se lavó con DMF (4 x 3 ml), DCM (4 x 3 ml) y se escindió con TFA al 10 %/DCM (2 ml) durante 20 min. La solución se recogió y la resina se aclaró con más TFA al 10 %/DCM (2 ml). Las fracciones escindidas se combinaron, se trataron con TFA puro (4,0 ml), se agitaron durante 1 h a ta y se concentraron por evaporación rotatoria para dar un residuo en bruto de color pardo. La purificación por RP-HPLC (columna C₁₈, gradiente de CH₃CN al 5-65 %, TFA al 0,1 %, análisis UV 300 nm, 30 min) y la liofilización de las fracciones recogidas proporcionaron 12,0 mg (22%) de 470 en forma de un sólido de color blanco. LRMS (ES+) m/z 392,9 (C₂₀H₁₆N₄O₅+H requiere 393,11); RP-HPLC (300 nm, 30 min de ejecución) 14,9 min.

Síntesis de Ácido 4'-Benzamida Diacetileno Dap Hidroxámico**Ejemplo 21 (Ejemplo de referencia)****N-((2S)-amino-1-hidroxicarbamoil-etil)-4-[4-(2-amino-etilcarbamoil)-fenil]-buta-1,3-diinil]-benzamida (3)**

Se hinchó (1S)-N-(2-(Boc)-amino-1-hidroxicarbamoil-etil)-4-etinil-benz-amida sobre resina de hidroxilamina-2-cloro (1) (145 mg, 0,111 mmol) en DCM (2 ml) durante 1 h y se drenó. Se añadió una solución de 4-etinilbenzamida (2) (124 mg, 0,288 mmol) y Et₃N (100 µl, 0,72 mmol) en DMF (2,0 ml) y la resina se agitó durante 5 min. Se añadió una mezcla de PdCl₂(PPh₃)₂ (21 mg, 0,030 mmol) y CuI (22 mg, 0,110 mmol) y la resina se agitó durante 60 h. La resina se drenó, se lavó con DMF (3 x 2 ml), DCM (3 x 2 ml) y se escindió con TFA al 10 %/DCM (1,5 ml) durante 20 min. La solución se recogió y la resina se aclaró con más TFA al 10 %/DCM (1,0 ml). Las fracciones escindidas se combinaron, se trataron con TFA puro (2,0 ml), se agitaron durante 1 h a ta y se concentraron por evaporación rotatoria para dar un residuo en bruto de color pardo. La purificación por RP-HPLC (columna C₁₈, gradiente de CH₃CN al 5-55 %, TFA al 0,1 %, análisis UV 300 nm, 26 min) y la liofilización de las fracciones recogidas proporcionaron 2,6 mg (5 % de rendimiento) de (3). LRMS (ES+) m/z 434,0 (C₂₃H₂₃N₅O₄+H requiere 434,19); RP-HPLC (300 nm, 26 min de ejecución) 15,3 min.

Síntesis de N-[4-Butadiinil-benzoil]-Thr(tBu) sobre Resina (Continuación para la preparar los Ejemplos 22 y 23)**Preparación de (2S, 3R)-2-N-Fmoc-amino-3-terc-butoxi-N-hidroxi-butiramida sobre resina de 2-clorotritilo de hidroxilamina (2)**

Una suspensión de resina de 2-clorotritilo de N-Fmoc-hidroxilamina (1) (3,188 g, 2,45 mmol, 0,77 mmol/g, Novabiochem) en DCM (40 ml) se agitó durante 2 h y se drenó. La resina se trató con piperidina al 20 % en DMF (40 ml) durante 1 hora, se lavó con DMF (2 x 40 ml), se trató una segunda vez con piperidina al 20 % en DMF (40 ml), se lavó con DMF (3 x 40 ml) y DCM (3 x 40 ml) y se drenó completamente. En un matraz aparte, se disolvieron Fmoc-Thr(tBu)-OH (2,927 g, 7,36 mmol), HATU (2,798 g, 7,36 mmol) y DIEA (4,3 ml, 24,6 mmol) en DMF (40 ml), se agitaron durante tres minutos y se añadieron la resina. Después de agitar durante 24 h, la mezcla se drenó, se lavó con DMF (4 x 40 ml) y DCM (4 x 40 ml) y se secó al vacío para dar 3,500 g de (2) en forma de una resina de color amarillo.

Preparación de 4-buta-1,3-dinil-N-(2-terc-butoxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-benzamida sobre Resina de 2-clorotritilo de Hidroxilamina (4)

La resina (2) (2,030 g, 1,56 mmol, 0,77 mmol/g) se hinchó en DCM (20 ml) durante 2 h y se drenó. La resina se trató con piperidina al 20 % en DMF (20 ml) durante 1 hora, se lavó con DMF (4 x 20 ml) y DCM (4 x 20 ml) y se drenó completamente. En un matraz aparte, se disolvieron ácido 4-buta-1,3-diinil-benzoico (3) (0,617 g, 3,63 mmol), EDCI (0,834 g, 4,35 mmol), HOBt (0,588 g, 4,35 mmol) y DIEA (1,0 ml, 5,7 mmol) en DCM (15 ml) y DMF (4 ml), se agitaron durante 45 min y se añadieron a la resina. Después de agitar durante 36 h, la mezcla se drenó, se lavó con DMF (4 x 20 ml) y DCM (4 x 20 ml) y se secó al vacío para dar 1,900 g de (4) en forma de una resina de color pardo pálido.

Síntesis de Ácidos Treonina Hidroxámicos Diacetilénicos**Ejemplo 22 (Ejemplo de referencia)****(2S,3R)-4-[4-(3-aminometil-fenil)-buta-1,3-diinil]-N-(2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-benzamida (3)**

5 La resina (1) (resina (4) obtenida de la síntesis anterior) (100 mg, 0,077 mmol) se hinchó en DCM (2 ml) durante 1 h y se drenó. Una solución de hidrocloreto de 3-yodobencilamina (2) (83,0 mg, 0,308 mmol) y Et₃N (250 µl, 1,80 mmol) en DMF (1,5 ml) se purgó con una corriente de burbujas de N₂ durante dos minutos y se añadió a la resina. Después de mezclar durante 5 min, se añadieron PdCl₂(PPh₃)₂ (11,0 mg, 0,016 mmol) y CuI (7,0 mg, 0,037 mmol) y la mezcla se agitó durante 36 h. La resina se drenó, se lavó con DMF (4 x 2 ml), DCM (4 x 2 ml) y se escindió con TFA al 10 %/DCM (1,5 ml) durante 20 min. La solución se recogió y la resina se aclaró con más TFA al 10 %/DCM (1,5 ml). Las fracciones escindidas se combinaron, se trataron con TFA puro (3,0 ml), se agitaron durante 1 h a ta y se concentraron por evaporación rotatoria para dar un residuo en bruto de color pardo. La purificación por RP-HPLC (columna C₁₈, gradiente de CH₃CN al 5-65 %, TFA al 0,1 %, análisis UV 300 nm, 28 min) y la liofilización de las fracciones recogidas proporcionaron 4,3 mg (14%) de (3) en forma de un sólido de color blanco. LRMS (ES+) m/z 392,0 (C₂₂H₂₁N₃O₄+H requiere 392,15); RP-HPLC (300 nm, 28 min de ejecución) 10,0 min.

15 Síntesis de Análogos de Bencilamina Diacetilénicos**Ejemplo 23 (Ejemplo de referencia)****(1S, 2R)-N-2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzamida (4)****Preparación de Benzaldehído Diacetilénico de Treonina sobre Resina (3)**

20 La resina (1) (resina (4) obtenida de la síntesis anterior)) (1,00 g, 0,77 mmol) se pre-hinchó en DCM (25 ml) durante 14 h y se drenó. Una solución de 4-yodobenzaldehído (2) (715 mg, 3,08 mmol) y Et₃N (1,00 ml, 7,17 mmol) en DMF (20 ml) se purgó con N₂ durante dos minutos y se añadió a la resina. Después de mezclar durante 5 min, se añadieron PdCl₂(PPh₃)₂ (40,0 mg, 0,057 mmol) y CuI (19,0 mg, 0,100 mmol) y la reacción se agitó durante 48 h. La resina se drenó, se lavó con DMF (4 x 20 ml), DCM (4 x 20 ml) y se secó al vacío para dar 1,100 g de (3) en forma de una resina de color amarillo oscuro.

25 Preparación de (1S, 2R)-N-2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzamida (4)

Una solución de morfolina (75 µl, 0,860 mmol) y ortoformiato de trimetilo (100 µl, 0,914 mmol) en THF (3,0 ml) se añadió a un vial tapado a rosca revestido de Teflón que contenía el benzaldehído diacetilénico unido a resina (3). La resina se agitó durante 10 min, se trató sucesivamente con ácido acético (100 µl, 1,75 mmol) y una solución de NaCNBH₃ (40,0 mg, 0,637 mmol) en MeOH (1,0 ml) y se agitó durante 44 h. La resina se filtró, se lavó con DMF (3 x 3 ml) y DCM (3 x 3 ml) y se drenó. La escisión de la resina se consiguió por tratamiento con TFA al 10 %/DCM (2,0 ml) y agitación durante 20 min. La solución se recogió y la resina se aclaró con más TFA al 10 %/DCM (2,0 ml). Las fracciones escindidas se combinaron, se trataron con TFA puro (3,0 ml), se agitaron durante 1 h a ta y se concentraron por evaporación rotatoria para dar un residuo en bruto de color amarillo. La purificación por RP-HPLC (columna C₁₈, gradiente de CH₃CN al 5-35 %, TFA al 0,1 %, análisis UV 300 nm, 18 min) y la liofilización de las fracciones recogidas proporcionaron 19,0 mg (29%) de (4) en forma de un sólido esponjoso de color amarillo. LRMS (ES+) m/z 462,0 (C₂₆H₂₇N₃O₅+H requiere 462,10); HPLC (300 nm, 18 min de ejecución) 10,3 min.

Síntesis de Ácido 4'-Benzamida Diacetileno Treonina Hidroxámico**Ejemplo 24 (Ejemplo de referencia)****40 (1S,2R)-N-(2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-{4-[4-(2-amino-etilcarbamoil)-fenil]-buta-1,3-diinil}-benzamida (5)****Preparación de N-(2-tritil-amino-etil)-4-etinil-benzamida (3)**

45 A una solución de ácido 4-etinilbenzoico (1) (292 mg, 2,00 mmol), EDCI (382 mg, 2,00 mmol) y HOBt (270 mg, 2,00 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron N-tritil etilendiamina (2) (810 mg, 2,67 mmol) y DIEA (1,4 ml, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con HCl 0,5 M (60 ml), NaHCO₃ saturado (2 x 60 ml) y H₂O (4 x 60 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 836 mg (97% de rendimiento) de (3) en forma de un sólido de color blanco, p.f. 50-51 °C. F_r = 0,40 (1:1 de Hexanos/EtOAc).

Preparación de (1S,2R)-N-(2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-{4-[4-(2-amino-etilcarbamoil)-fenil]-buta-1,3-diinil}-benzamida (5)

50 La resina (4) (resina (1) de la síntesis anterior) (150 mg, 0,116 mmol) se hinchó en DCM (2 ml) durante 1 h y se drenó. Se añadió una solución de 4-etinilbenzamida (3) (151 mg, 0,350 mmol) y Et₃N (150 µl, 1,10 mmol) en DMF (2,0 ml) y la resina se agitó durante 5 min. Se añadió una mezcla de PdCl₂(PPh₃)₂ (21 mg, 0,030 mmol) y CuI (28

mg, 0,147 mmol) y la resina se agitó durante 60 h. La resina se drenó, se lavó con DMF (3 x 2 ml) y DCM (3 x 2 ml) y se escindió con TFA al 10 %/DCM (1,5 ml) durante 20 min. La solución se recogió y la resina se aclaró con más TFA al 10 %/DCM (1,0 ml). Las fracciones escindidas se combinaron, se trataron con TFA puro (2,0 ml), se agitaron durante 1 h a ta y se concentraron por evaporación rotatoria para dar un residuo en bruto de color pardo. La purificación por RP-HPLC (columna C₁₈, gradiente de CH₃CN al 5-65%, TFA al 0,1%, análisis UV 300 nm, 26 min) y la liofilización de las fracciones recogidas proporcionaron 2,0 mg (4% de rendimiento) de (5). LRMS (ES+) m/z 449,1 (C₂₄H₂₄N₄O₅ +H requiere 449,18); RP-HPLC (300 nm, 26 min de ejecución) 17,0 min.

Síntesis de Ácido 3'-Piridina Diacetileno Treonina Hidroxámico

Ejemplo 25 (Ejemplo de referencia)

10 N-((2R)-hidroxi-(1S)-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-piridin-3-il-buta-1,3-diinil)-benzamida (3)

Se hinchó (1S,2R)-N-(2-terc-butoxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-etinilbenzamida sobre resina de 2-clorotritilo de hidroxilamina (1) (142 mg, 0,109 mmol) en DCM (2 ml) durante 1 h y se drenó. Se añadió una solución de 3-etinilpiridina (2) (38 mg, 0,368 mmol) y Et₃N (200 µl, 1,4 mmol) en DMF (2 ml) y la resina se agitó durante 5 min. Se añadió una mezcla de PdCl₂(PPh₃)₂ (22 mg, 0,031 mmol) y CuI (25 mg, 0,131 mmol) y la resina se agitó durante 72 h. La resina se drenó, se lavó con DMF (3 x 2 ml) y DCM (3 x 2 ml) y se escindió con TFA al 10 %/DCM (1,5 ml) durante 20 min. La solución se recogió y la resina se aclaró con más TFA al 10 %/DCM (1,0 ml). Las fracciones escindidas se combinaron, se trataron con TFA puro (2,0 ml), se agitaron durante 1 h a ta y se concentraron por evaporación rotatoria para dar un residuo en bruto de color pardo. La purificación por RP-HPLC (columna C₁₈, gradiente de CH₃CN al 5-65%, TFA al 0,1%, análisis UV 300 nm, 24 min) y la liofilización de las fracciones recogidas proporcionaron 4,4 mg (11% de rendimiento) de (3). LRMS (ES+) m/z 364,0 (C₂₀H₁₇N₃O₄+H requiere 364,13); RP-HPLC (300 nm, 24 min de ejecución) 11,2 min.

Ejemplo 26 (Ejemplo de referencia)

Síntesis de N-(1-(N-hidroxicarbamoil)(1S,2R)-2-hidroxi propil){4-[4-(6-morfolin4-il(3-piridil))buta-1,3-diinil]fenil}carboxamida (5)

25 Preparación de éster metílico del ácido 4-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-buta-1,3-diinil]-benzoico

Se preparó ácido 4-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-buta-1,3-diinil]-benzoico de acuerdo con el método de Wang Shen y Sheela A. Thomas en Org. Lett. 2000, 2(18), 2857-2860.

Una solución de éster metílico del ácido 4-(2,2-dibromo-vinil)-benzoico (1) (9,6 g, 30,0 mmol), 2-cloro-5-etinil-piridina (2) (5,43 g, 39,0 mmol), Pd₂dba₃ (274 mg, 0,3 mmol) y tris(4-metoxifenil) fosfina (TMPP) (422 mg, 1,2 mmol) se disolvió en DMF (60 ml) rociada con argón (5 min). La reacción se roció con argón durante 1 min, a la mezcla de reacción agitada se le añadió TEA (12,5 ml, 90,0 mmol) y después se calentó en una atmósfera de argón a 85°C durante 3 horas. Se descubrió que la reacción se había completado por LCMS. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc/hexano (1:1) (500 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH 1 M (2 x 80 ml), agua (2 x 80 ml) y salmuera sat. (80 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El residuo se filtró a través de un lecho de filtro de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (1:1). Las fracciones con producto se evaporaron para dar 9,06 g de producto con buena pureza (~96 % de pureza). El material se llevó a continuación sin purificación adicional.

Preparación de Ácido 4-[4-(6-Cloro-piridin-3-il)-buta-1,3-diinil]-benzoico (3)

Una solución ac. 6 M de NaOH (15 ml) se añadió a una solución agitada de éster metílico del ácido 4-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-buta-1,3-diinil]-benzoico (9,06 g, 30 mmol) en MeOH (350 ml) a ta. La solución de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción permaneció en forma de una mezcla y no se volvió transparente. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción estaba formando productos secundarios. La reacción se enfrió a ta y se retiró algo de MeOH (~200 ml) por evaporación a presión reducida. A la mezcla se la añadió agua (400 ml). Se añadió gota a gota HCl conc. a la solución agitada hasta que se hizo ácida según se determinó con papel de pH (pH 2). El precipitado de color amarillo que se formó se recogió por filtración por succión. El sólido se lavó con agua (3 x 20 ml) y hexano (2 x 20 ml) para dar el producto en bruto. El análisis por HPLC indicó que había aproximadamente un 40 % de producto en la mezcla. El producto de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc (8-10 %)/hexano como eluyente. Las fracciones puras se evaporaron y se secaron al vacío para dar 4,2 g de producto (3) con un rendimiento del 50 %.

50 Preparación de resina de tritilo del ácido [4-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-buta-1,3-diinil]-benzoil]-HN-Thr(OtBu)-hidroxámico (4)

Se acopló (3) a una treonina protegida con terc-butilo precargada sobre resina de 2-clorotritilo de hidroxilamina siguiendo el mismo procedimiento que se ha usado para el Ejemplo 26. El acoplamiento empleó DIC y HOBT. [La resina de 2-clorotritilo de N-Fmoc-hidroxilamina se adquirió en Novabiochem n.º de cat 01-64-0165.]

Preparación de N-(2-Hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-buta-1,3-diinil]-benzamida (5)

Una solución de morfolina (300 μ l) en NMP (1 ml) se añadió a un vial que contenía (4) (150 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón y se calentó a 85-90 °C durante 24 horas. La resina se drenó y se lavó varias veces alternativamente con DMF y DCM. El producto se escindió de la resina por tratamiento con una solución de TFA/agua (80:20) (1,5 ml) durante 45 min. La resina se filtró y se lavó con una solución de TFA/agua recién preparada (80:20) (0,5 ml). Las fracciones orgánicas y de TFA combinadas se diluyeron con CH₃CN/agua (1:1) (10 ml), agua (2 ml) y se liofilizaron. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se pasó a través de un filtro de jeringa de Teflón y el filtrado transparente se inyectó en una HPLC preparativa. La purificación usó una columna Ultra 120 C18 de 20 x 50 mm con una realización de 22 ml/min de gradiente al 2 % (AcCN/agua, TFA al 0,1 %) durante 16 min. Las fracciones purificadas se liofilizaron a sequedad para dar 2,2 mg de producto puro (5) en forma de la sal TFA (~32 % de rendimiento).

Ejemplo 27 (Ejemplo de referencia)**Síntesis de 4-[4-(4-Amino-fenil)-buta-1,3-diinil]-N-(2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-benzamida (4)****15 Preparación de resina de tritilo de ácido 2{4-[4-(4-Amino-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzoilamino}-3-terc-butoxicarbonil oxi-butírico hidroxámico (3)**

Se añadió DIEA (2,7 ml, 15,6 mmol) a una solución agitada de ácido 4-[4-(4-amino-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzoico (2) (1,64 g, 6,3 mmol), HOBt (0,85 g, 6,3 mmol) y DIC (0,98 ml, 6,3 mmol) en DMF (50 ml). Después de 2 min, se añadió en una porción resina de H-Thr(Boc)-NHO-Trt (1) (5,8 g, 4,5 mmol). [La resina de 2-clorotritilo de N-Fmoc-hidroxilamina se adquirió en Novabiochem n.º de cat. 01-64-0165.] Después de 12 horas a ta, se descubrió que la reacción se había completado por LCMS. La resina se drenó y se lavó 3 veces, alternativamente cada vez, con DMF y DCM. El producto (3) se usó tal cual en reacciones posteriores sin tratamiento adicional.

Preparación de 4-[4-(4-Amino-fenil)-buta-1,3-diinil]-N-(2-hidroxi-1-hidroxi carbamoil-propil)-benzamida (4)

El producto (4) (120 mg, 0,09 mmol) se escindió de la resina (3) por tratamiento con una solución de TFA/agua (80:20) (1,5 ml) durante 45 min. La resina se filtró y se lavó con una solución de TFA/agua recién preparada (80:20) (0,5 ml). Las fracciones orgánicas y de TFA combinadas se diluyeron con CH₃CN/agua (1:1) (10 ml), agua (2 ml) y se liofilizaron. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se pasó a través de un filtro de jeringa de Teflón y el filtrado transparente se inyectó en una HPLC preparativa. La purificación usó una columna Ultra 120 C18 de 20 x 50 mm con una realización de 22 ml/min de gradiente al 2 % (AcCN/agua, TFA al 0,1 %) durante 16 min. Las fracciones purificadas se liofilizaron a sequedad para dar 2,2 mg de producto puro en forma de la sal TFA. El producto se liofilizó de nuevo en CH₃CN/agua con 10 equivalentes de HCl para retirar la mayor parte del TFA para producir 2 mg de (4) en forma de la sal HCl (~53% de rendimiento).

Ejemplo 28 (Ejemplo de referencia)**35 Síntesis de 4-{4-[4-(2-Dimetilamino-acetilamino)-fenil]-buta-1,3-diinil}-N-(2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-benzamida (6)****(Continuación del compuesto (3) del Ejemplo 27 anterior)****Preparación de resina de tritilo de hidroxamato del ácido 2-{4-[4-(2-Bromo-acetilamino)-fenil]-buta-1,3-diinil}-benzoilamino}-3-terc-butoxicarboniloxi-butírico (5)**

Una solución de cloruro de bromo-acetilo (0,75 g, 0,58 mmol) en DCM (2 ml) se añadió a una mezcla de (3) (0,75 g, 0,58 mmol), lutidina (1,1 ml, 9,2 mmol) y DCM (4 ml) a ta con agitación. Después de agitar durante 1,5 horas, se descubrió que la reacción se había completado por LCMS. La resina se drenó y se lavó de nuevo con DCM (2 x 10 ml), DMF (3 x 10 ml) y DCM (3 x 10 ml). La resina se drenó y se secó al vacío. El producto de resina (5) se usó tal cual en reacciones posteriores sin tratamiento adicional.

45 Preparación de 4-[4-[4-(2-Dimetilamino-acetilamino)-fenil]-buta-1,3-diinil]-N-(2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-benzamida (6)

Una solución de dimetil amina (0,2 ml) en NMP (1,2 ml) se añadió a (5) (125 mg, 0,09 mmol) a ta con agitación. Después de agitar durante 12 horas, se descubrió que la reacción se había completado por LCMS. La resina se drenó y se lavó de nuevo con DCM (2 x 10), DMF (3 x 10) y DCM (3 x 10). El producto (6 ml) se escindió de la resina por tratamiento con una solución de TFA/agua (80:20) (1,5 ml) durante 45 min. La resina se filtró y se lavó con una solución de TFA/agua recién preparada (80:20) (0,5 ml). Las fracciones orgánicas y de TFA combinadas se diluyeron con CH₃CN/agua (1:1) (10 ml), agua (2 ml) y se liofilizaron. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se pasó a través de un filtro de jeringa de Teflón y el filtrado transparente se inyectó en una HPLC preparativa. La purificación usó una columna Ultra 120 C18 de 20 x 50 mm con una realización de 22 ml/min de gradiente al 2 % (AcCN/agua, TFA al 0,1 %) durante 16 min. Las fracciones

purificadas se liofilizaron a sequedad para dar 2 mg de producto puro (6) en forma de la sal TFA (~37% de rendimiento).

Ejemplo 29 (Ejemplo de referencia)

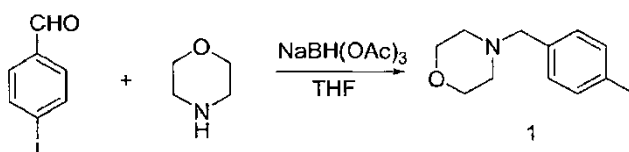
5 Síntesis de 4-{4-[4-(2-Amino-4-metil-pentanoilamino)-fenil]-buta-1,3-diinil}-N-(2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-benzamida (7)

(Continuación del compuesto (3) del Ejemplo 27 anterior)

Se preparó una solución de Fmoc-L-leucina (0,135 g, 0,38 mmol), HATU (0,146 g, 0,38 mmol) en DMF (1,5 ml). Después de 2 min de agitación, el ácido activado se añadió a (3) (125 mg, 0,09 mmol) a ta con agitación. Después de agitar durante 36 horas, la reacción se drenó y se lavó de nuevo con DCM (2 x 4 ml), DMF (3 x 4 ml) y DCM (3 x 4 ml). La resina se trató dos veces con piperizina al 20 % en DMF (4 ml) durante 2 horas. La resina se drenó y se lavó varias veces alternativamente con DMF y DCM. El producto se escindió de la resina por tratamiento con una solución de TFA/agua (80:20) (1,5 ml) durante 45 min. La resina se filtró y se lavó con una solución de TFA/agua recién preparada (80:20) (0,5 ml). Las fracciones orgánicas y de TFA combinadas se diluyeron con CH₃CN/agua (1:1) (10 ml), agua (2 ml) y se liofilizaron. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml), se pasó a través de un filtro de jeringa de Teflón y el filtrado transparente se inyectó en una HPLC preparativa. La purificación usó una columna Ultro 120 C18 de 20 x 50 mm con una realización de 22 ml/min de gradiente al 2 % (AcCN/agua, TFA al 0,1 %) durante 16 min. Las fracciones purificadas se liofilizaron a sequedad para dar 1,7 mg de producto puro (7) en forma de la sal TFA (~30% de rendimiento).

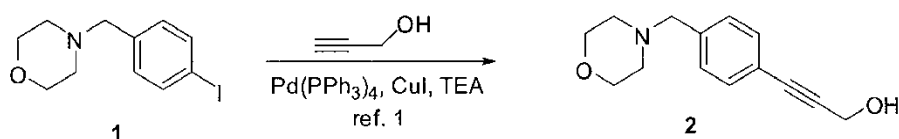
Ejemplo 30 (Ejemplo de referencia)

20 Etapa 1



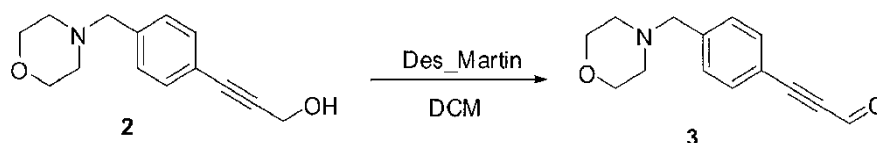
Se añadió NaBH(OAc)₃ (1,38 g, 6,03 mmol) a 0 °C a una solución de 4-yodobencilaldehído (1,0 g, 4,31 mmol) y morfolina (462 mg, 5,37 mmol) en THF (30 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró (ER) y el residuo se extrajo con EtOAc (2 x) en NaHCO₃ acuoso (pH = 8~9). Los extractos orgánicos combinados se secaron (NaSO₄) y se concentraron a sequedad (ER). La cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/DCM al 0-100 %) proporcionó el compuesto (1) (980 mg, 74,8% de rendimiento, M + H⁺ = 304,0).

Etapa 2



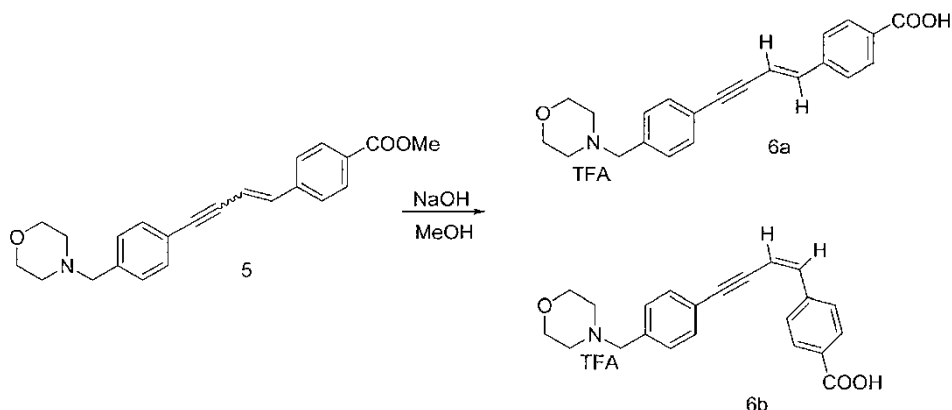
30 Una solución del compuesto (1) (2,0 g, 6,6 mmol) y alcohol propargílico (407 mg, 7,26 mmol) en THF (20 ml) se purgó con nitrógeno durante 30 min, seguido de la adición de PdCl₂(PPh₃)₂ (55,6 mg, 0,079 mmol) y CuI (30 mg, 0,158 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió trietil amina (1,0 g, 9,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró. El residuo se trató con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml x 2) y salmuera (200 ml) y se secaron (NaSO₄). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano (0-50 %) para dar 1,5 g del producto (2) (98,7% de rendimiento, M + H⁺ = 232,0).

Etapa 3



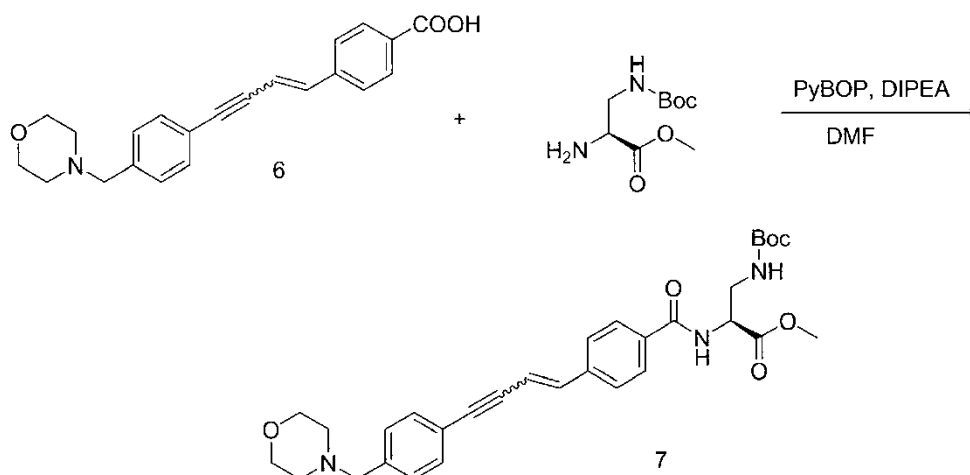
40 Se añadió reactivo de Dess-Martin (1,37 g, 3,25 mmol) a una solución del compuesto (2) (500 mg, 2,1 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (200 ml), se basificó con NaHCO₃ (saturado) a pH = 8~9 y después se lavó con agua (200 ml) y

Etapa 7



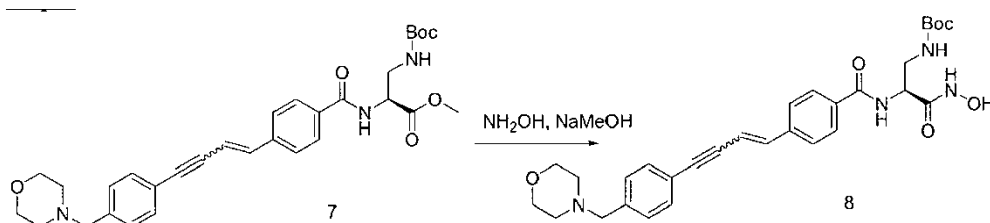
5 A una solución del compuesto (5) (320 mg, 0,886 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NaOH (142 mg, 3,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 y h se enfrió a ta. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto (6a) (105,5 mg, 25,8% de rendimiento, MS^+ = 348,0) y (6b) (30,9 mg, 7,4%, MS^+ = 348,0) en forma de la sal TFA.

Etapa 8



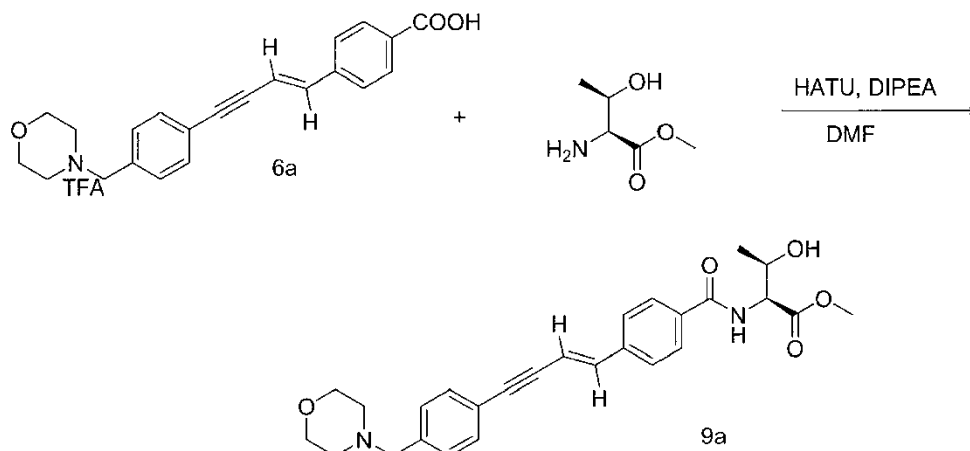
10 A una solución del compuesto (6) (44 mg, 0,126 mmol) y 3-Boc-2,3-diaminopropanoato de metilo (64 mg, 0,253 mmol) y PyBOP (131 mg, 0,253 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió DIPEA (81 mg, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. durante una noche, se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), se secaron ($NaSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 (0-5 %) para dar el producto 7 (47 mg, 68,1 %, MS^+ = 548,1).

15 Etapa 9



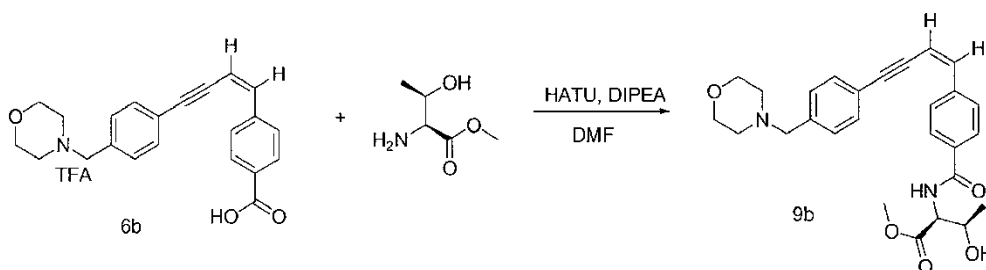
20 A una solución del compuesto (7) (48 mg, 0,08 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml)/MeOH (2 ml) se le añadieron $NH_2OH \cdot HCl$ (61 mg, 0,88 mmol) y NaOH (58 mg, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 días, después se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y después se trató con NH_4Cl (aturado) para ajustar a pH = 7. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml x 2). Las capas de CH_2Cl_2 combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ($NaSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2 /MeOH (0-10 %) para dar el producto (8) (10 mg, 22,8%, MS^+ = 549,1)

Etapa 10



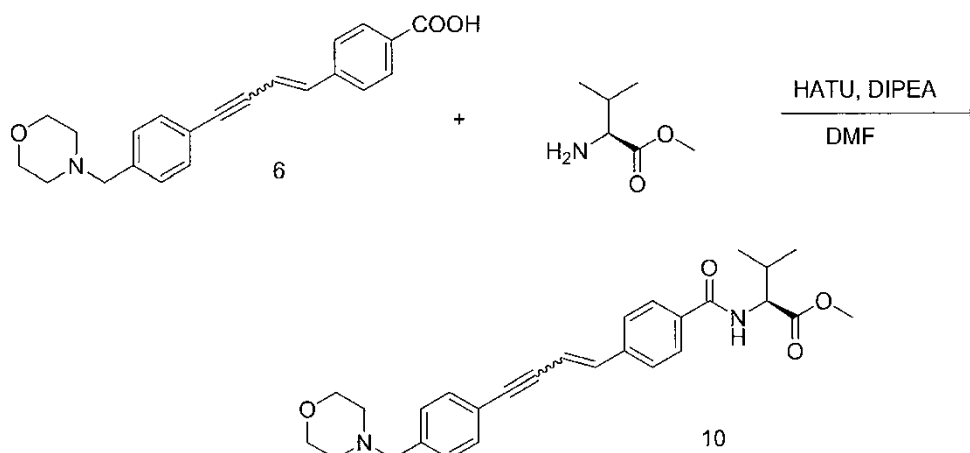
5 El producto deseado (9a) (90 mg, 89,7%, $MS^+ = 463,1$) se preparó por reacción del compuesto (6a) (100 mg, 0,217 mmol), éster etílico de L-Treonina (75 mg, 0,434 mmol), HATU (165 mg, 0,434 mmol) y DIPEA (138 mg, 1,07 mmol) en DMF (3 ml) de acuerdo con el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (7).

Etapa 11



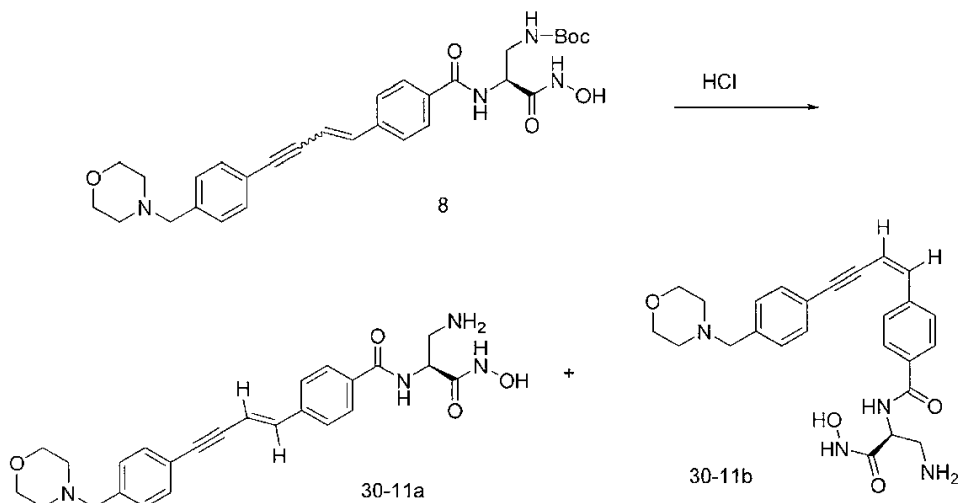
10 El producto deseado (9b) (26 mg, 90%, $MS^+ = 463,1$) se preparó por reacción del compuesto (6a) (30 mg, 0,065 mmol), éster etílico de L-Treonina (22 mg, 0,13 mmol), HATU (49 mg, 0,138 mmol) y DIPEA (42 mg, 0,325 mmol) en DMF (1 ml) de acuerdo con el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (7).

Etapa 12



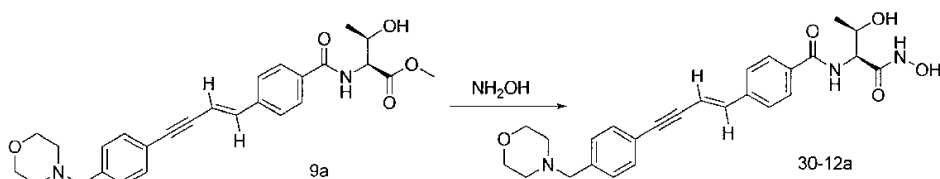
15 El producto deseado (10) (36 mg, 46,0%, $MS^+ = 461,1$) se preparó por reacción del compuesto (6) (60 mg, 0,17 mmol), éster etílico de L-Treonina (54 mg, 0,323 mmol), HATU (128 mg, 0,338 mmol) y DIPEA (104 mg, 0,81 mmol) en DMF (3 ml) de acuerdo con el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (7).

Etapa 13



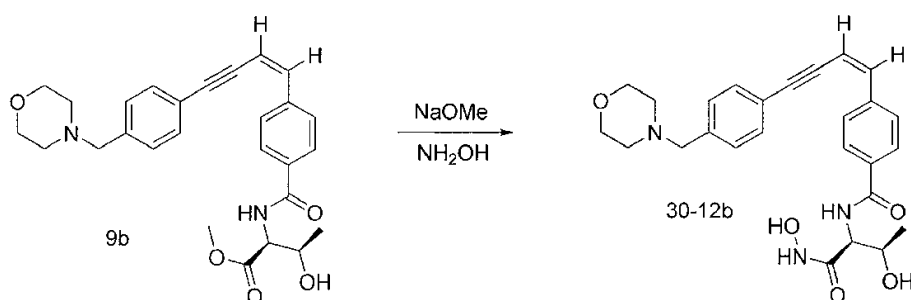
5 A una solución del compuesto (8) (48 mg, 0,088 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadió HCl (1 ml, 4 N en dioxano). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto (30-11a) (53 mg, 90 % de rendimiento) y (30-11b) (0,3 mg, 0,5 % de rendimiento) en forma de doble sal TFA.

Etapa 14



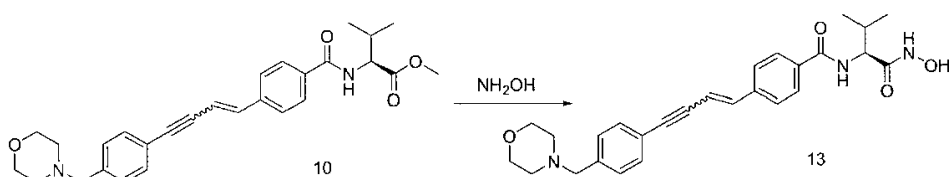
10 El producto deseado (30-12a) (53,8 mg, 14,9%, $\text{MS}^+ = 464,1$) se preparó por reacción del compuesto (9a) (90 mg, 0,195 mmol) y $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (134 mg, 1,95 mmol) y NaOMe (128,7 mg, 2,34 mmol) en MeOH (5 ml) de acuerdo con el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (8).

Etapa 15



15 El compuesto (30-12b) (6,2 mg, 24% de rendimiento) se preparó por reacción del compuesto (9b) (26 mg, 0,056 mmol) y $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (38,7 mg, 0,56 mmol) y NaOMe (37 mg, 0,672 mmol) en MeOH (3 ml) de acuerdo con el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (8).

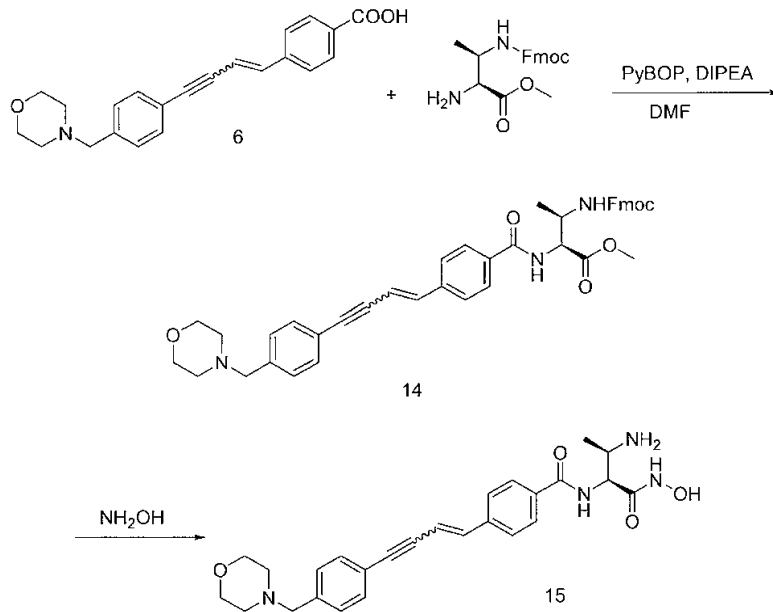
Etapa 16



El producto deseado (13) se prepara por reacción del compuesto (10), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ y NaOH en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ de

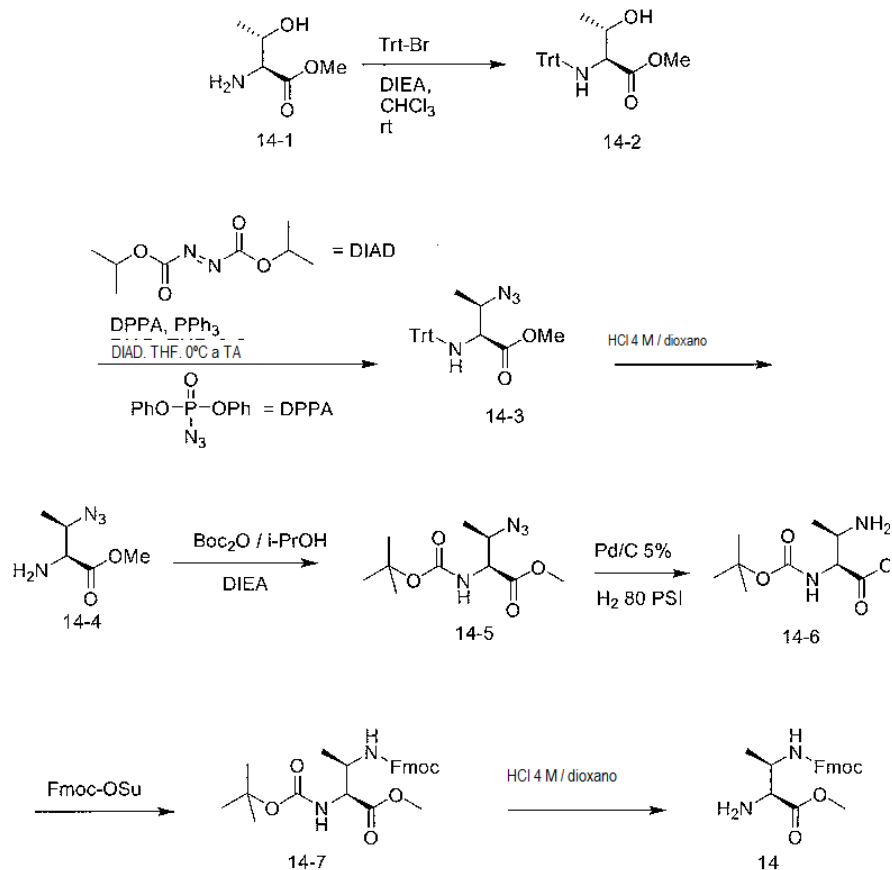
acuerdo con el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (8).

Etapa 17



- 5 El producto deseado (14) se prepara por reacción del compuesto (6) e hidrócloruro de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-amino-3-Fmoc-butírico de acuerdo con el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (7). El producto deseado (15) se prepara por reacción del compuesto (14), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ y NaOMe en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ de acuerdo con los procedimientos sintéticos para la preparación del compuesto (8).

Síntesis de hidrócloruro de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-amino-3-Fmoc-butírico



3-hidroxi-2-(tritolamino)butanoato de (2S,3S)-metilo (14-2)

A una solución de H-allo-Thr-OMe·HCl (compuesto 14-1) (CAS 79617-27-9, Chem-Impex, 5 g, 29,5 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) y DIEA (15 ml, 88,5 mmol) se le añadió gota a gota bromuro de tritilo (10 g, 32,4 mmol) en CHCl₃ (30 ml) a través de un embudo de adición a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a ta lentamente, se agitó durante una noche, se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el producto deseado en forma de un aceite espeso, que solidificó *al vacío* para dar un material cristalino de color blanco. El sólido se trató con éter etílico y se sonicó durante 30 min, se filtró y se lavó con éter etílico para dar el producto puro (14-2) (8 g, 21,3 mmol, 72% de rendimiento, pm 375,5) en forma de un sólido de color blanco.

3-azido-2-(tritolamino)butanoato de (2S,3R)-metilo (14-3)

A una mezcla del compuesto (14-2) (6 g, 16 mmol), PPh₃ (4,2 g, 16 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a 0 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente azodicarboxilato de dietilo (DIAD) (5,2 g, 25,6 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml), seguido de azida difenilfosfónica (DPPA) en CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta. Después de agitar a ta durante una noche, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice sobre un sistema ISCO eluyendo con hexano/EtOAc para dar el producto deseado (14-3) (2,9 g, ~7,2 mmol, 45 % pm 400,5) en forma de un aceite de color amarillo (la RMN muestra que hay DIAD en el producto).

2-amino-3-azidobutanoato de (2S,3R)-metilo (14-4)

Una mezcla del compuesto (14-3) (2,9 g) en CH₂Cl₂ (10 ml) y HCl (5 ml, 4 M en dioxano) se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con hexano. La suspensión formada se filtró para dar el producto deseado (14-4) (600 mg, 52%) en forma de un sólido de color blanco. (Como alternativa, el compuesto (14-3) puede disolverse en THF (1 g: 8 ml) y puede añadirse HCl 2 M (3 equiv.) en éter a 0 °C. La reacción se deja calentar y se completa después de ~3 h. La mezcla de reacción puede diluirse con éter para precipitar el producto en forma de la sal HCl que se filtra y se lava con éter. El polvo de color blanco resultante, después del secado *al vacío*, es muy puro y da un rendimiento de aproximadamente el 86%, pm 158,2 base libre y 194,2 con 1 sal HCl. No se requiere purificación adicional.)

Éster metílico del ácido (2S,3R)-3-azido-2-Boc-amino-butírico (14-5)

Una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (810 mg, 3,7 mmol), hidrocloreuro de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-amino-3-azido-butírico (compuesto 14-4) (660 mg, 3,38 mmol) y DIEA (645 µl, 3,7 mmol) en i-PrOH (10 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en agua (4 ml) y se extrajo con hexano/éter (1:1) (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una unidad CombiFlash® Companion equipada con columna ultrarrápida RediSep® (fase normal, gel de sílice con tamaño promedio de partículas de 35-60 micrómetros, 40 g, Teledyne Isco); caudal = 35 ml/min; volumen de inyección 2 ml (EtOAc); fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOAc; gradiente 0-50 % de B en 1 h. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto (14-5) (564 mg, 2,2 mmol, 65 % de rendimiento, pm 258,3) en forma de un aceite incoloro. (Como alternativa, la reacción puede realizarse usando 1,2 equiv. de Boc₂O y 2,5 equiv. de DIEA en ACN (1 g (14-5) en 30 ml de ACN). Después de agitar durante una noche, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 10-15 %/Hexano. Las fracciones del producto se recogieron para dar 98% de rendimiento, >98% de pureza en forma de un aceite transparente.

Éster metílico del ácido (2S,3R)-3-amino-2-terc-butoxicarbonilamino-butírico (14-6)

El compuesto (14-5) (786 mg, 3,05 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) seguido de la adición de Pd/C (5 % en peso, 200 mg). La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación (aparato Parr, 80 psi (551 kPa)) a temperatura ambiente durante 40 min. El catalizador sólido se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (14-6) (682 mg, 96% de rendimiento, pm 232,3) en forma de un aceite incoloro.

Éster metílico del ácido (2S,3R)-2-Boc-amino-3-Fmoc-aminobutírico (14-7)

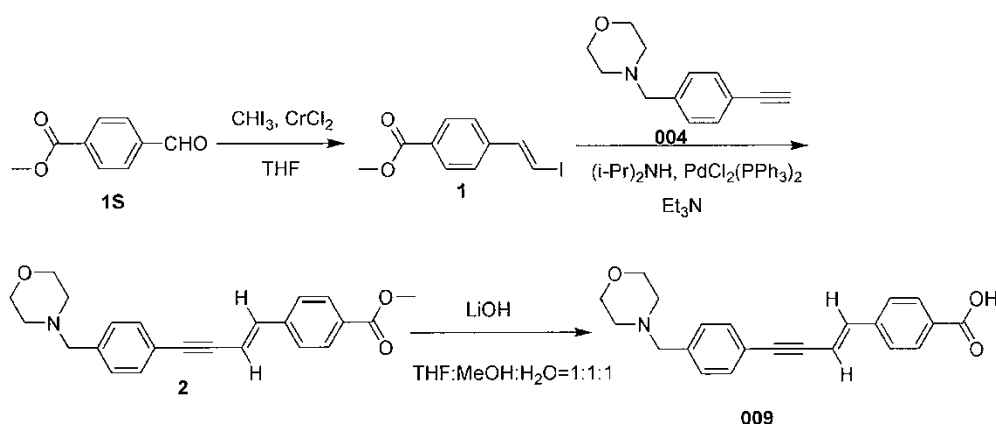
Una mezcla del compuesto (14-6) (682 mg, 2,94 mmol) y Fmoc-OSu (1,04 g, 3,08 mmol) en acetona (5 ml) se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 5 % (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una unidad CombiFlash® Companion equipada con columna ultrarrápida RediSep® (fase normal, gel de sílice con tamaño promedio de partículas de 35-60 micrómetros, 40 g, Teledyne Isco); caudal = 35 ml/min; volumen de inyección 2 ml (EtOAc); fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOAc; gradiente 0-45 % de B en 1 h. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto (14-7) (1,10 g, 2,4 mmol, 82% de rendimiento, pm 454,5) en forma de un aceite incoloro. El aceite solidificó mientras permanecía al vacío. (Como alternativa, puede usarse THF como disolvente en lugar de acetona. También se recomienda usar 1 equiv. de DIEA para acelerar la reacción. Añadir el

DIEA a la reacción después del reactivo de Fmoc. La reacción puede concentrarse, disolverse en EtOAc, lavarse con 1 M citrato o NaHSO_4 al 5 %, agua, NaHCO_3 al 5 %, agua y salmuera, secarse (Na_2SO_4) y evaporarse a presión reducida. Puede realizarse una purificación en columna de sílice convencional eluyendo con EtOAc al 25 % en Hexano para dar 99 % de pureza y 91 % de rendimiento.)

5 Hidrocloruro de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-amino-3-Fmoc-aminobutírico (14)

El compuesto (14-7) (1,10 g, 2,42 mmol) se disolvió en HCl 4 N/dioxano (8 ml) a temperatura ambiente durante 20 min con agitación en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se diluyó con éter y el precipitado se filtró y se lavó con éter (3 x 10 ml). El compuesto (14) se secó *al vacío* para proporcionar la sal hidroclicórica (840 mg, 2,15 mmol, 89%, pm 354,4 base libre, sal HCl 390,4) en forma de un sólido de color blanco. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355,0$. Tiempo de retención: 4,11 min [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm)]; caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1 %/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 12 min, detección 254 nm]

Síntesis de Intermedio Alternativo 009



15 4-(2-yodovinil)benzoato de (E)-metilo (1)

Se disolvió cloruro de cromo anhidro (8,9 g, 73 mmol, 8 equiv.) en 100 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Se añadió gota a gota triyodometano (14,4 g, 37 mmol, 4 equiv.) en 150 ml de THF en 10 min. Después, se añadió gota a gota el compuesto (1S) (1,5 g, 9,1 mmol, 1 equiv.) en 20 ml de THF. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante 1 hora más. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y después se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. al 20 % (100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó (Na_2SO_4). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (0-2%) para dar el compuesto del título (1) (2,2 g, 85 %). MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289,7$. ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO): 3,92 (s, 3H), 7,01~7,05 (d, 1H), 7,33~7,34 (d, 1H), 7,35~7,36 (d, 1H), 7,44~7,49 (d, 1H), 7,97~7,98 (d, 1H), 7,99~8,00 (d, 1H).

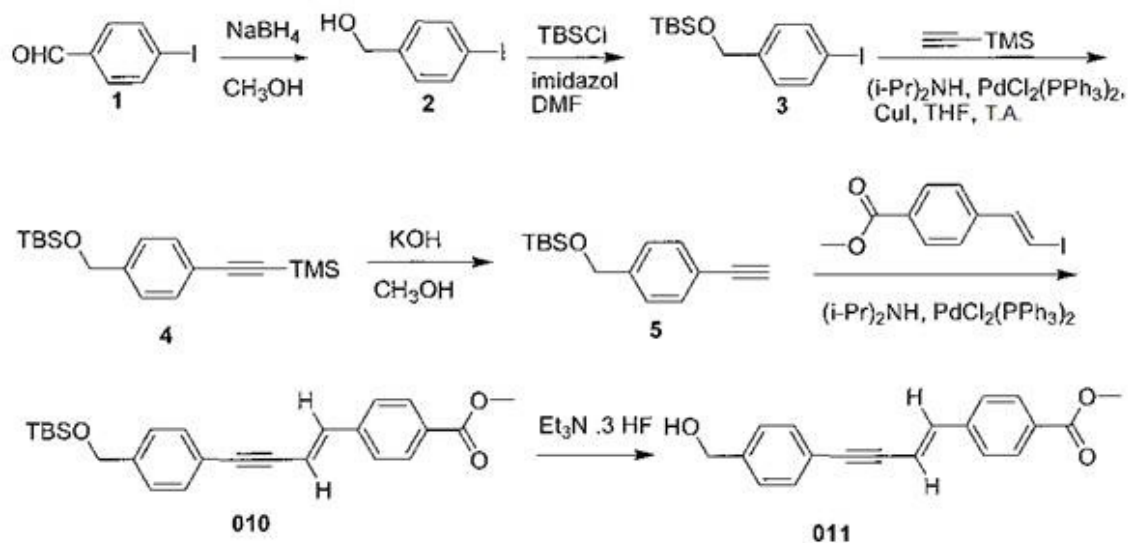
25 4-(4-(4-(morfolinometil)fenil)but-1-en-3-inil)benzoato de (E)-metilo (2)

El compuesto (1) (2 g, 6,9 mmol, 1 equiv.), diisopropilamina (0,7 g, 6,9 mmol, 1 equiv.) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,24 g, 0,34 mmol, 0,05 equiv.) se disolvieron en 20 ml de trietilamina a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 15 min seguido de la adición del compuesto (004) (1,4 g, 6,9 mmol, 1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de EtOAc, se filtró y se concentró. Después, el residuo se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (0-10 %) para dar el compuesto del título (2) (1,5 g, 60 %). MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 362$. ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO): 2,32~2,34 (d, 4H), 3,46 (s, 1H), 3,54~3,57 (t, 4H), 3,83 (s, 3H), 6,77~6,82 (d, 1H), 7,13~7,18 (d, 1H), 7,32~7,34 (d, 2H), 7,43~7,45 (d, 2H), 7,68~7,71 (d, 2H), 7,90~7,93 (d, 2H).

35 Ácido (E)-4-(4-(4-(morfolinometil)fenil)but-1-en-3-inil)benzoico (009)

El compuesto (2) (1,5 g, 4,2 mmol, 1 equiv.) se disolvió en un disolvente de (THF: MeOH: $\text{H}_2\text{O} = 1:1:1$, 20 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadió hidróxido de litio (0,35 g, 6,4 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 7 con ácido acético. La mezcla se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó con agua (20 ml) y 20 ml de éter y se secó *al vacío* para dar el producto diana (009) (0,9 g, 62%). MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 348$. ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO): 2,32~2,35 (t, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,54~3,57 (t, 4H), 6,75~6,80 (d, 1H), 7,12~7,18 (d, 1H), 7,32~7,35 (d, 2H), 7,43~7,45 (d, 2H), 7,66~7,68 (d, 2H), 7,88~7,91 (d, 2H).

Síntesis de Intermedio Alternativo (011)



(4-Yodofenil)metanol (2)

- 5 A una solución del compuesto (1) (50 g, 0,21 mol, 1,0 equiv.) en metanol (500 ml) se le añadió lentamente NaBH_4 (20,5 g, 0,5 mol, 2,5 equiv.) a 10 °C durante 1 h y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se inactivó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se secó *al vacío* durante una noche para proporcionar el compuesto del título (2) (49 g, 97%).

Terc-butil(4-yodobenciloxi)dimetilsilano (3)

- 10 Una solución del compuesto (2) (9 g, 38,5 mmol, 1,0 equiv.), TBSCl (5,8 g, 38,5 mmol, 1,0 equiv.) e imidazol (5,3 g, 77 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (18 ml) se agitó durante 2 h a 45 °C. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (200 ml) y se lavó con agua (200 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío durante una noche para producir el compuesto del título (3) (11,6 g, 87%). ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO): 0,05 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 4,64 (s, 2H), 7,09~7,11 (d, 2H), 7,66~7,69 (d, 2H).

15 Terc-butildimetil(4-((trimetilsilil)etnil)benciloxi)silano (4)

- 20 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió etniltrimetilsilano (3,929 g, 37 mmol, 1,1 equiv.) a una solución del compuesto (3) (11,6 g, 33,4 mmol, 1,0 equiv.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2,345 g, 3,34 mmol, 0,1 equiv.), CuI (0,636 g, 3,34 mmol, 0,1 equiv.) e *i*-Pr₂NH (10,05 ml) en THF (anhidro, 200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después, el precipitado se aisló. La torta de filtro se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (300 ml) y se lavó con agua (50 ml), HCl ac. 1M (50 ml), agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc/éter de petróleo al 0 - 2%) sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (4) (9,2 g, 87%). ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO): 0,10 (s, 6H), 0,26 (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 4,73 (s, 2H), 7,23~7,26 (d, 2H), 7,42~7,44 (d, 2H).

25 Terc-butil(4-etnilbenciloxi)dimetilsilano (5)

- 30 Una solución del compuesto (4) (5,2 g, 16,4 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (100 ml) se trató lentamente con KOH/metanol (0,457 g/5 ml) por debajo de 10 °C y después se dejó que la mezcla reaccionara a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con Na_2CO_3 ac. al 5 % (50 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título (5) (4 g, 99%). ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO): 0,04 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 4,09 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 7,26~7,29 (d, 2H), 7,41~7,43 (d, 2H).

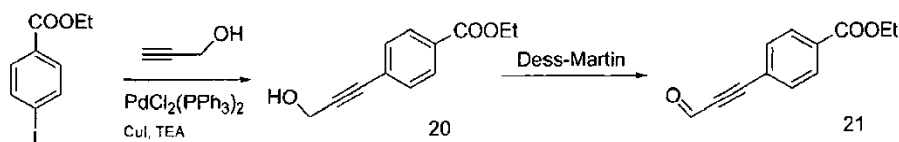
4-(4-(4-((terc-butildimetilsililoxi)metil)fenil)but-1-en-3-inil) benzoato de (E)-metilo (0 10)

- 35 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió 4-(2-yodovinil)benzoato de (E)-metilo (1 g, 3,47 mmol, 1,0 equiv.) a una solución del compuesto (5) (0,855 g, 3,47 mmol, 1,0 equiv.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,244 g, 0,347 mmol, 0,1 equiv.), CuI (0,066 g, 0,347 mmol, 0,1 equiv.) e *i*-Pr₂NH (2 ml) en THF (anhidro, 10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después, el precipitado se filtró. La torta de filtro se lavó con

EtOAc. El filtrado y el líquido de lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (10 ml), HCl ac. 1M (10 ml), agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc/éter de petróleo al 0-3%) sobre gel de sílice para dar el compuesto diana (010) (9,2 g, 86,6%).
 5 ^1H RMN (300 MHz, $\text{d}_6\text{-CDCl}_3$): 0,10 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 3,91 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 6,46~6,52 (d, 1H), 7,01~7,07 (d, 1H), 7,26~7,31 (t, 2H), 7,43~7,49 (m, 4H), 7,99~8,02 (t, 2H).

Ejemplo 31 (Ejemplo de referencia)

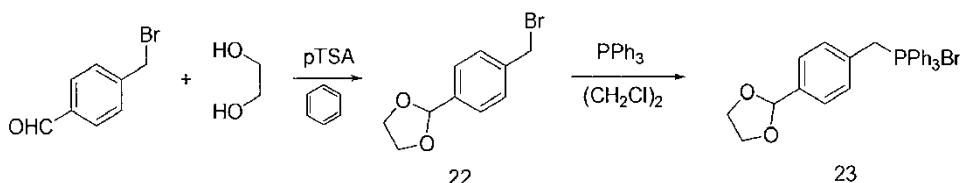
Etapa 1



10 Una solución de 4-yodo-benzoato de etilo (2,43 g, 8,81 mmol) y alcohol propargílico (543,3 mg, 9,69 mmol) en THF (35 ml) se purgó con nitrógeno durante 30 min, seguido de la adición de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (74 mg, 0,106 mmol) y CuI (40 mg, 0,212 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió trietil amina (1,34 g, 13,22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró. El residuo se trató con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml x 2) y salmuera (200 ml) y se secaron (NaSO_4). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano (0-50 %) para dar 1,53 g, 85 % de rendimiento) del producto (20).

20 Se añadió reactivo de Dess-Martin (4,78 g, 11,25 mmol) a una solución del compuesto (20) (1,53 g, 7,5 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (200 ml), se basificó con NaHCO_3 (saturado) a $\text{pH} = 7$ y después se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (NaSO_4) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano (0-40 %) para dar el producto deseado (21) (1,24 g, 81,8%).

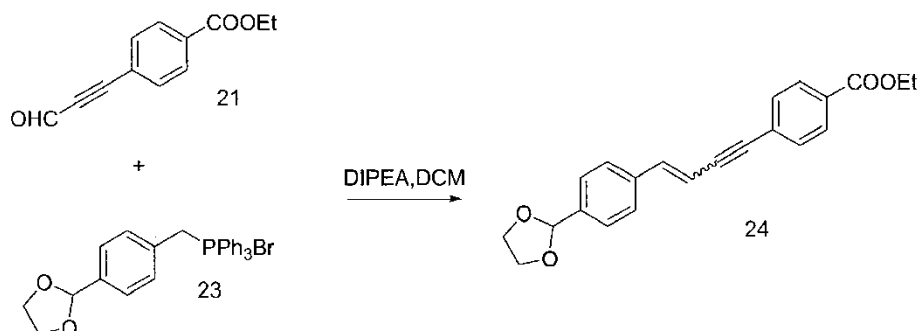
Etapa 2



25 Se añadió ácido p-toluenosulfónico (721 mg, solución de HOAc al 12%) a una solución en benceno (30 ml) de 4-bromometil-benzaldehído (1 g, 5,03 mmol) y etilenglicol (623 mg, 10,06 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano (0-20%) para dar el producto deseado (22) (1,13 g, 92,8%).

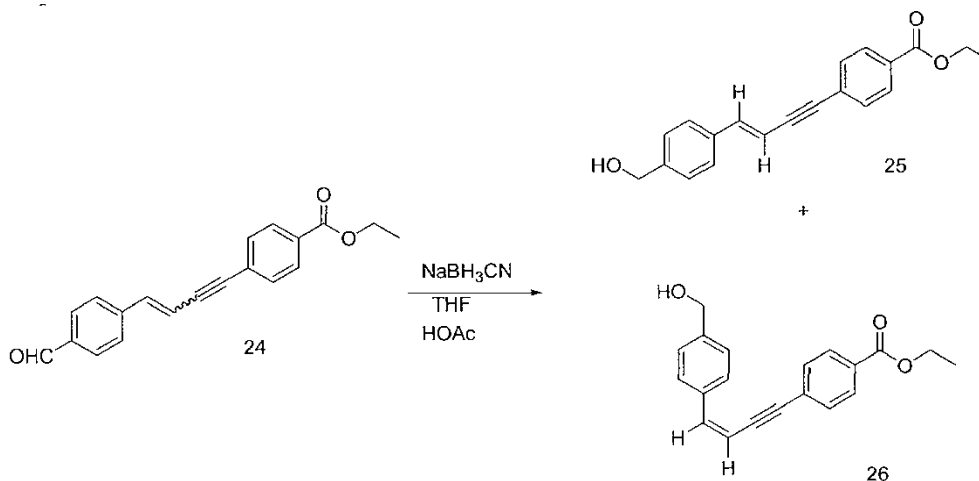
35 Se añadió trifetilfosfina (1,34 g, 5,11 mmol) a una solución en 1,2-dicloroetano (10 ml) del compuesto (22) (1,13 g, 4,65 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución orgánica se concentró con un evaporador rotatorio. Al residuo se le añadió éter dietílico (50 ml) con agitación vigorosa para precipitar la sal de Wittig. Después de la filtración, el sólido recogido se lavó con éter (3 x 50 ml) y se secó a alto vacío para dar el compuesto (23) (2 g, 85 % de rendimiento).

Etapa 3



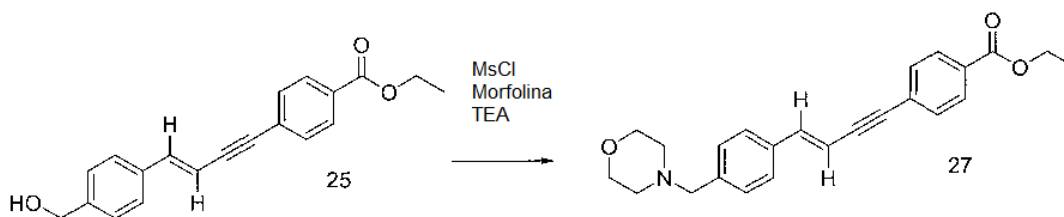
5 A una solución del compuesto (23) (1,36 g, 2,69 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (694 mg, 5,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min, seguido de la adición del compuesto (21) (544 mg, 2,69 mmol) en solución de DCM (10 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (NaSO₄) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 %/Hexano) para dar el compuesto (24) (600 mg, 63,9%).

Etapa 4



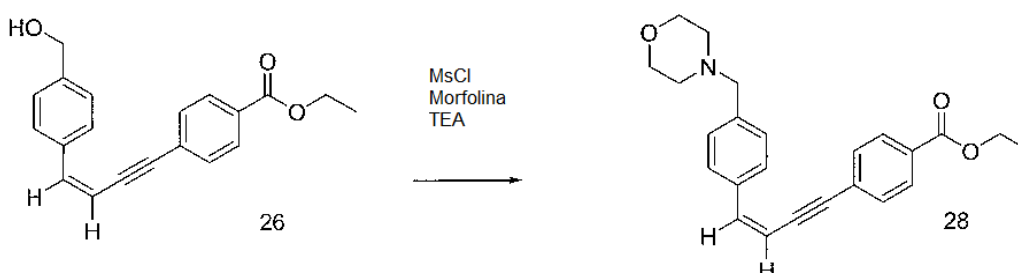
10 A una solución del compuesto (24) (718 mg, 2,35 mmol) en THF (6 ml) y HOAc (6 ml) se le añadió NaBH₃CN (211 mg, 3,55 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (200 ml) y se trató con NaHCO₃ (sat.) a pH = 8. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y se secaron con Na₂SO₄. El residuo, concentrado con un evaporador rotatorio, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/Hexano) para dar el compuesto (25a) (300 mg) y (25b) (187,5 mg) con un rendimiento total del 67%.

Etapa 5



20 Una solución en DCM (5 ml) del compuesto 25 (300 mg, 0,98 mmol) y DIPEA (158 mg, 1,23 mmol) se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de MsCl (124 mg, 1,08 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 30 min. A la reacción se le añadió morfolina (171 mg, 1,96 mmol) y se agitó durante 2 horas a ta. Se diluyó con EtOAc (200 ml) y la mezcla de reacción se lavó con H₂O (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó con Na₂SO₄. El producto en bruto, concentrado a presión reducida, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/Hexano) para dar el compuesto (27) (345 mg) con un rendimiento del 94%.

Etapa 6

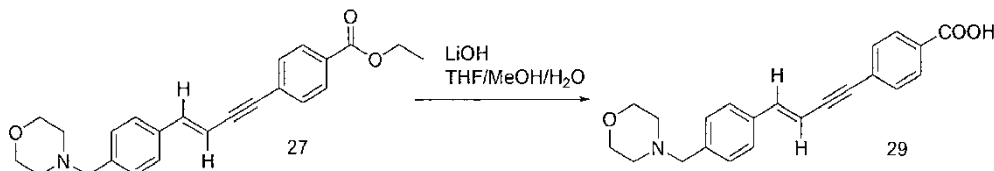


25

El producto deseado (28) (284 mg, 95 %) se preparó con el compuesto (26) (244 mg, 0,8 mmol), MsCl (80,5 mg, 0,88 mmol), morfolina (106 mg, 1,22 mmol) y DIPEA (100 mg, 0,88 mmol) de acuerdo con el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (27).

Etapa 7

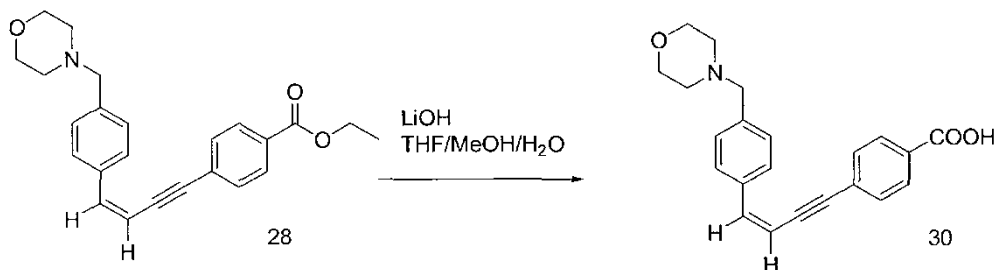
5



A una solución en mezcla (6 ml) de THF/MeOH/H₂O (1:1:1) del compuesto (27) (345 mg, 0,92 mmol) se le añadió LiOH (44 mg, 1,84 mmol). La reacción se agitó a ta. A la reacción se le añadió HOAc a pH = 7. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se re-disolvió en CH₃CN (1 ml) y H₂O (2 ml) y se secó con un liofilizador para dar el producto en bruto (29) (482 mg, 66% de pureza, 100 % de rendimiento).

10

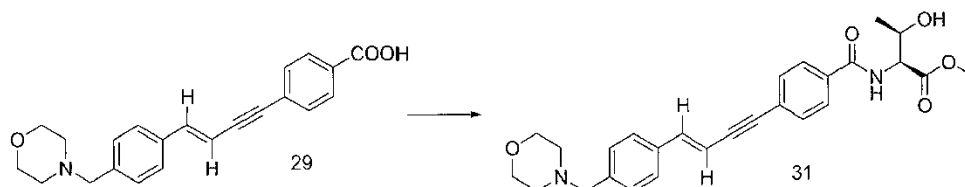
Etapa 8



El producto deseado (30) (374 mg, 76% de pureza, 100 % de rendimiento) se preparó con el compuesto (28) (284 mg, 0,76 mmol) y LiOH (36 mg, 1,52 mmol) de acuerdo con el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (29).

15

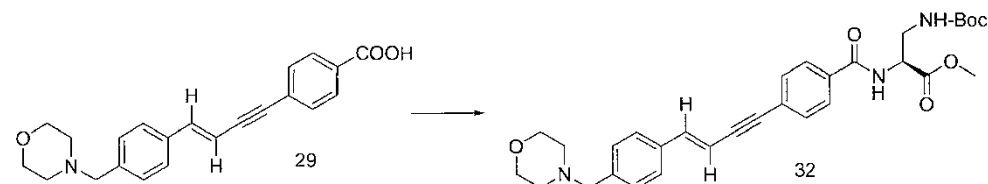
Etapa 9



El producto deseado (31) (65 mg, 48%, MS⁺ = 463,1) se preparó por reacción del compuesto (29) (100 mg, 0,29 mmol), éster metílico de L-Treonina (88 mg, 0,44 mmol), HATU (176 mg, 0,46 mmol) y DIPEA (187 mg, 1,45 mmol) en DMF (2 ml) de acuerdo con el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (7).

20

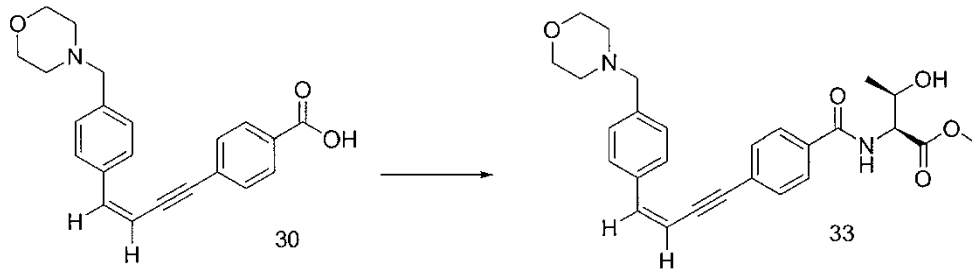
Etapa 10



El producto deseado (32) (100 mg, 63%, MS⁺ = 548,1) se preparó por reacción del compuesto (29) (100 mg, 0,29 mmol), 3-Boc-2, 3-diaminopropanoato de metilo (112 mg, 0,44 mmol), HATU (176 mg, 0,46 mmol) y DIPEA (187 mg, 1,45 mmol) en DMF (12 ml) de acuerdo con el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (7).

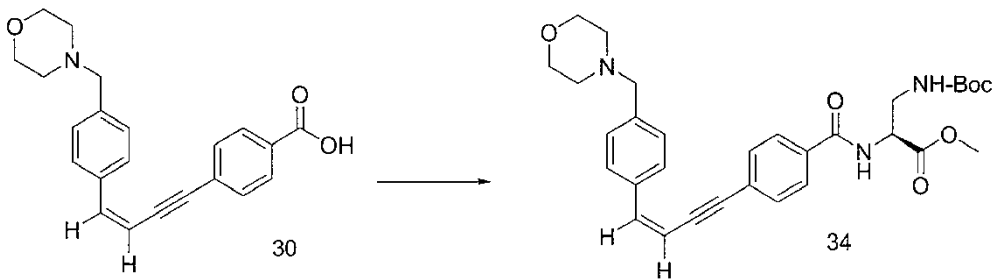
25

Etapa 11



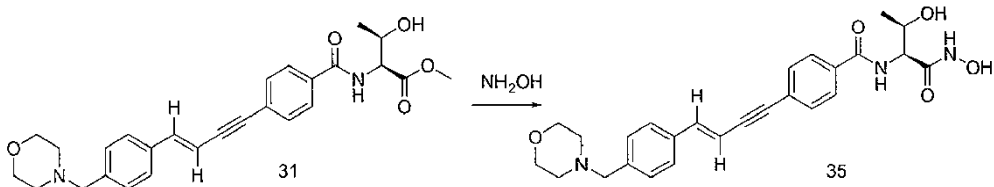
5 El producto deseado (33) (70 mg, 52%, $MS^+ = 463,1$) se preparó por reacción del compuesto (30) (100 mg, 0,29 mmol), éster metílico de L-Treonina (88 mg, 0,44 mmol), HATU (176 mg, 0,46 mmol) y DIPEA (187 mg, 1,45 mmol) en DMF (2 ml) de acuerdo con el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (7).

Etapa 12



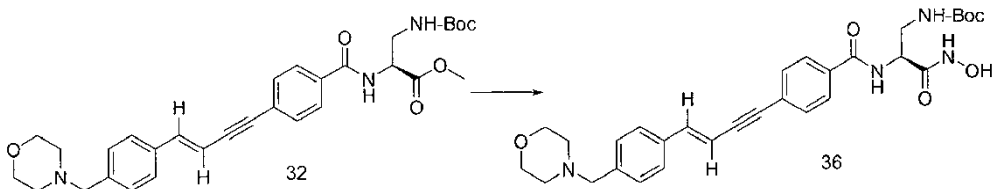
10 El producto deseado (34) (90 mg, 56,7%, $MS^+ = 548,1$) se preparó por reacción del compuesto (30) (100 mg, 0,29 mmol), 3-Boc-2, 3-diaminopropanoato de metilo (112 mg, 0,44 mmol), HATU (176 mg, 0,46 mmol) y DIPEA (187 mg, 1,45 mmol) en DMF (12 ml) de acuerdo con el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (7).

Etapa 13

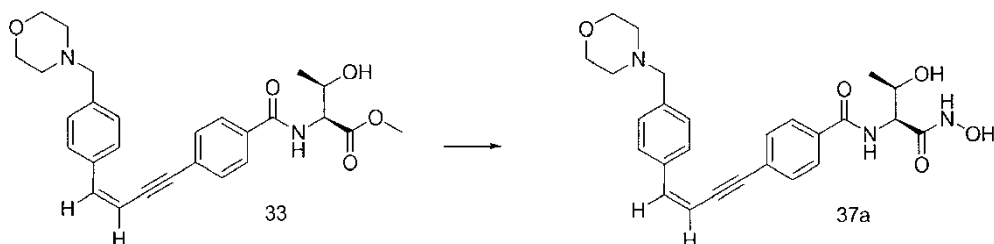


15 El producto deseado (35) (20 mg, 14,9%, $MS^+ = 464,1$) se preparó por reacción del compuesto (31) (65 mg, 0,14 mmol), $NH_2OH \cdot HCl$ (96,6 mg, 1,4 mmol) y NaOMe (115 mg, 2,1 mmol) en MeOH (5 ml) de acuerdo con el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (8).

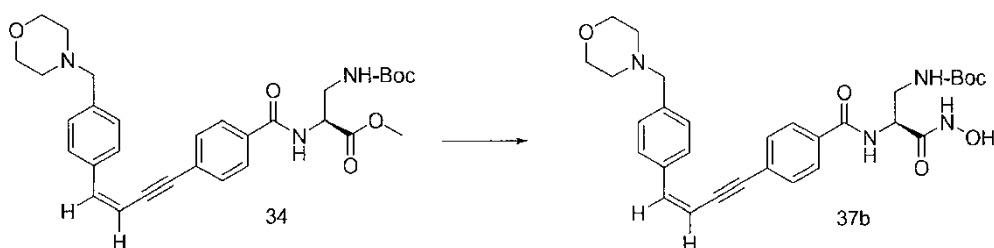
Etapa 14



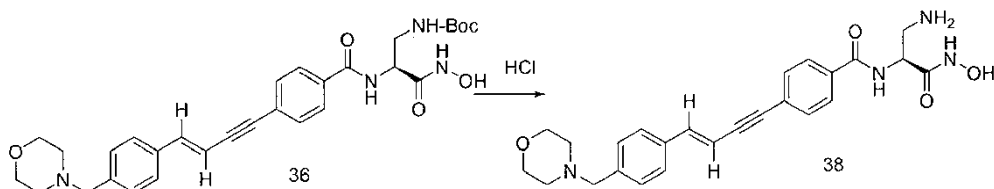
20 El producto deseado (36) (30 mg, 30 %, $MS^+ = 464,1$) se preparó por reacción del compuesto (32) (100 mg, 0,182 mmol), $NH_2OH \cdot HCl$ (126 mg, 1,8 mmol) y NaOMe (148,5 mg, 2,7 mmol) en MeOH (5 ml) de acuerdo con el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (8).

Etapa 15

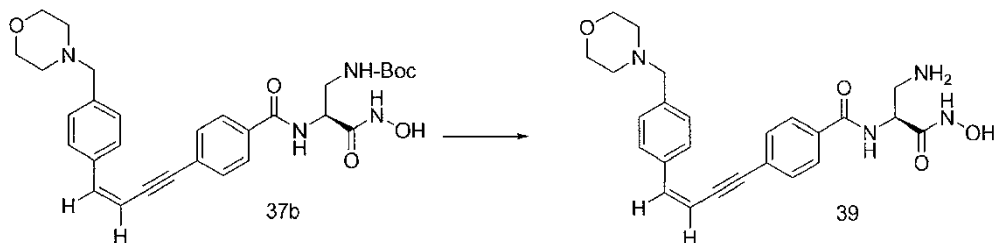
5 El producto deseado (37a) (20 mg, 28,4%, $MS^+ = 464,1$) se preparó por reacción del compuesto (33) (70 mg, 0,152 mmol), $NH_2OH \cdot HCl$ (104 mg, 1,52 mmol) y $NaOMe$ (125 mg, 2,28 mmol) en $MeOH$ (5 ml) de acuerdo con el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (8).

Etapa 16

10 El producto deseado (37b) (40 mg, 44,5 %, $MS^+ = 548,1$) se preparó por reacción del compuesto (34) (90 mg, 0,164 mmol), $NH_2OH \cdot HCl$ (114 mg, 1,65 mmol) y $NaOMe$ (136,1 mg, 2,47 mmol) en $MeOH$ (5 ml) de acuerdo con el procedimiento sintético para la preparación del compuesto (8).

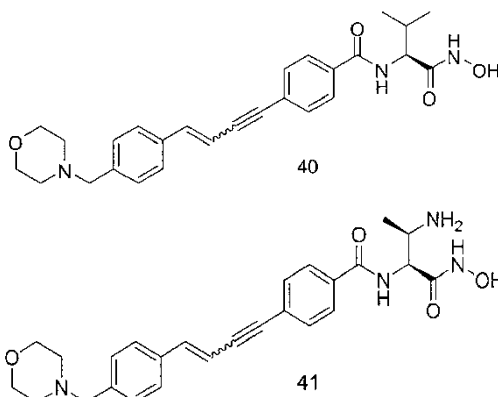
Etapa 17

15 A una solución del compuesto (36) (30 mg, 0,055 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadió HCl (1 ml, 4 N en dioxano). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto (38) (10 mg, 40 % de rendimiento, $MS^+ = 449,1$) en forma de doble sal TFA.

Etapa 18

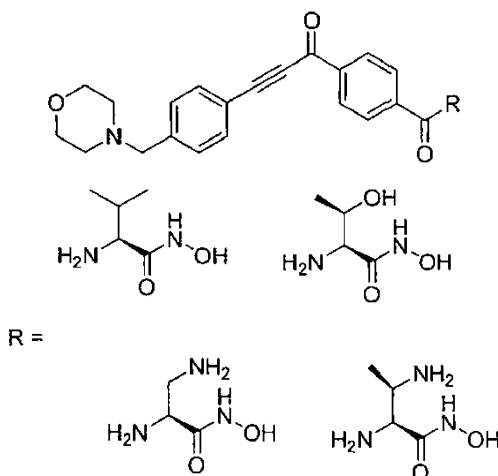
20 A una solución del compuesto (37b) (40 mg, 0,073 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadió HCl (1 ml, 4 N en dioxano). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto (39) (15 mg, 45,8% de rendimiento, $MS^+ = 449,1$) en forma de doble sal TFA.

Etapa 19

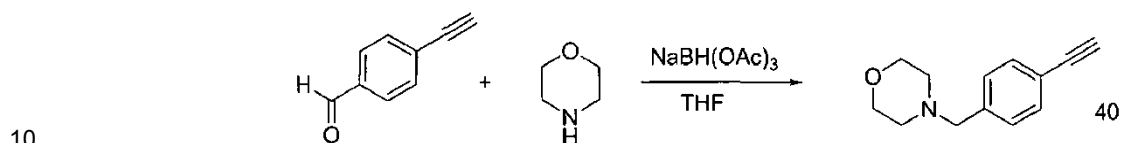


Los productos deseados (40) y (41) pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos sintéticos anteriores.

5 Ejemplo 32 (Ejemplo de referencia)

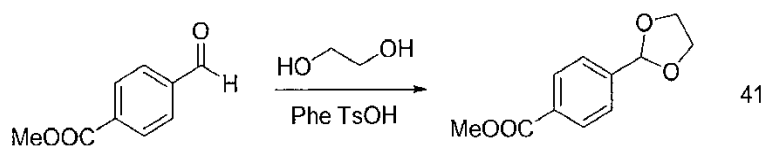


Etapa 1



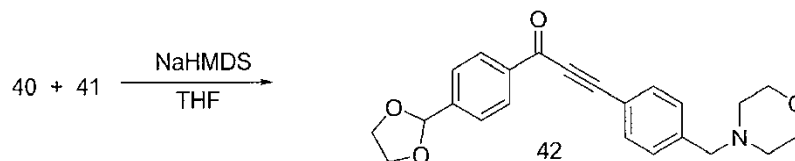
15 Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,28 g, 0,76 mmol) a 0 °C a una solución de 4-etinil-bencilaldehído (1,0 g, 7,69 mmol) y morfolina (462 mg, 5,37 mmol) en THF (20 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró (ER) y el residuo se extrajo con EtOAc (2 x) en NaHCO_3 acuoso (pH = 8~9). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a sequedad (ER). La cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/DCM al 0-50 %) produjo el compuesto (40) (1,31 g, 84,8% de rendimiento, $M + H^+ = 202,0$).

Etapa 2



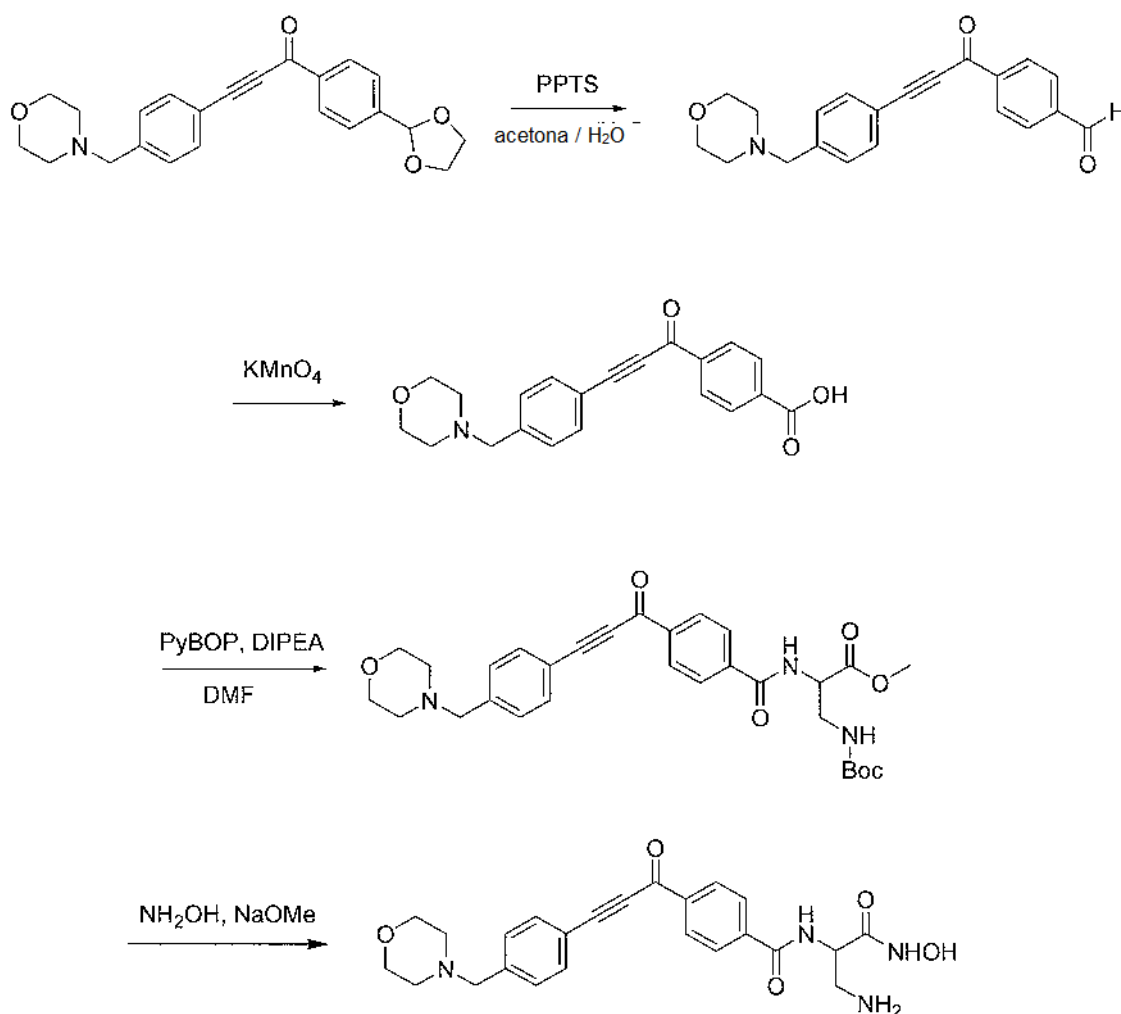
Una solución de 4-formilbenzoato de metilo (1 g, 6,09 mmol) y p-TSA (12% en AcOH, 104 mg, 0,609 mmol) en solución de benceno (50 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (200 ml x 2) y salmuera (200 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano (0-50 %) para dar el compuesto (41) (1,1 g, 87%)

Etapa 3

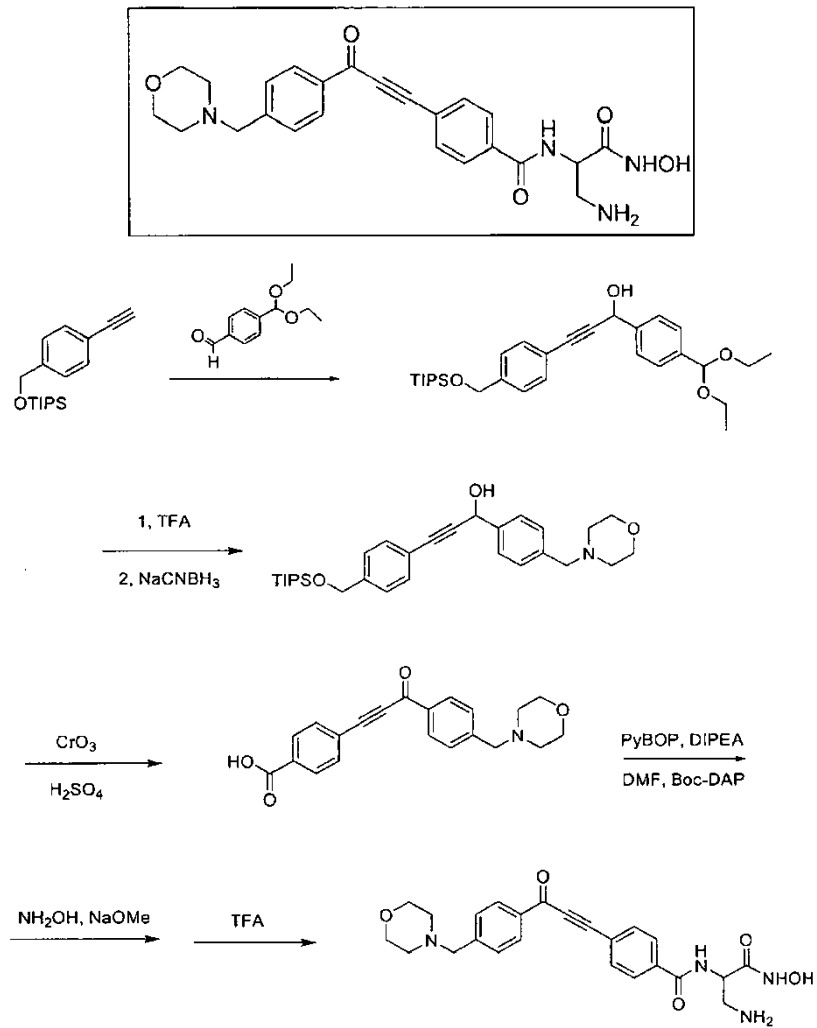


- 5 Se añadió NaHMDS a una solución del compuesto (40) en THF a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 hora, seguido de la adición del compuesto (41) en THF a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se trató con NH₄Cl (saturado) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (NaSO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.

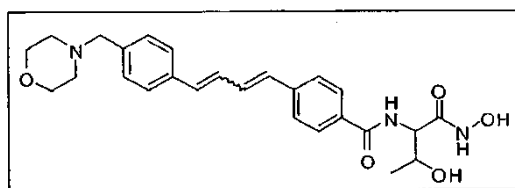
Etapas Adicionales

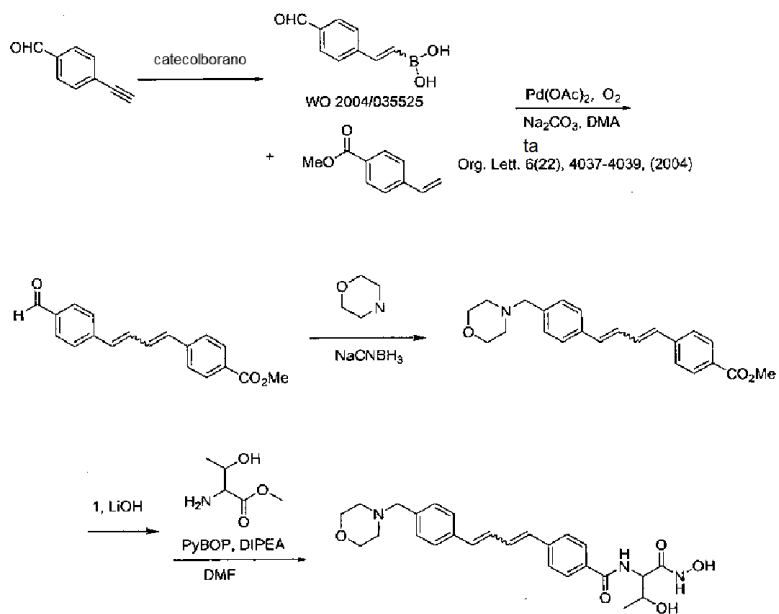


Ejemplo 33 (Ejemplo de referencia)

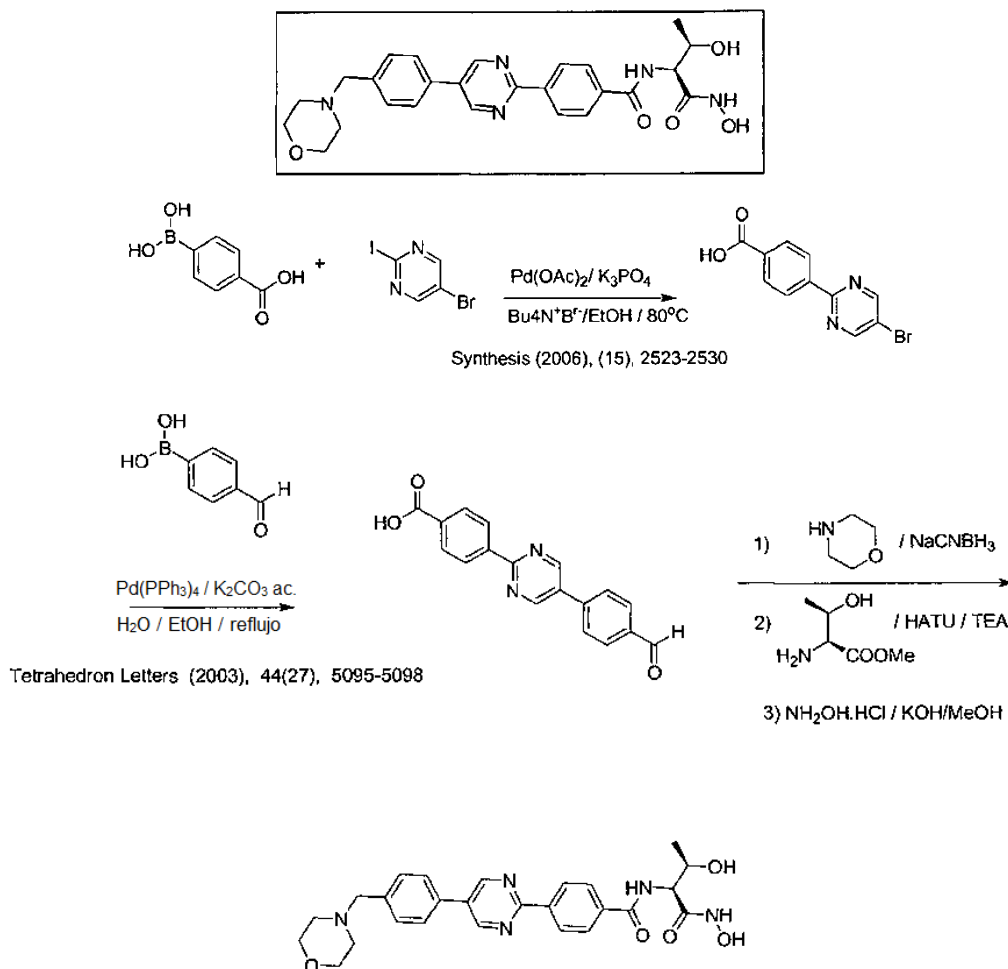


Ejemplo 34 (Ejemplo de referencia)

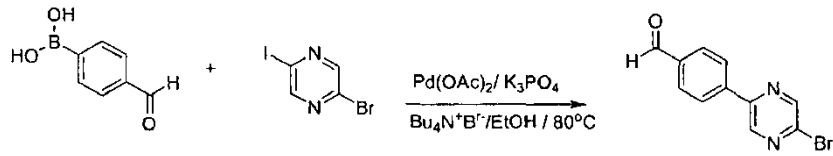
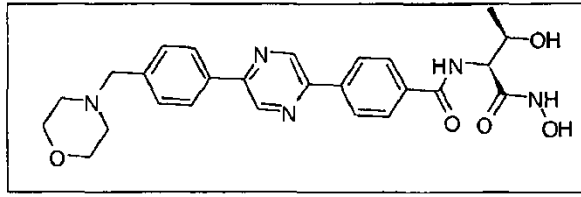




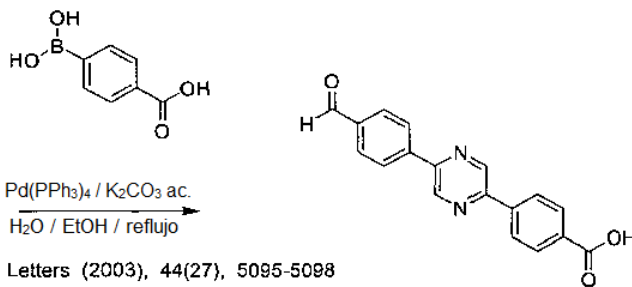
Ejemplo 35 (Ejemplo de referencia)



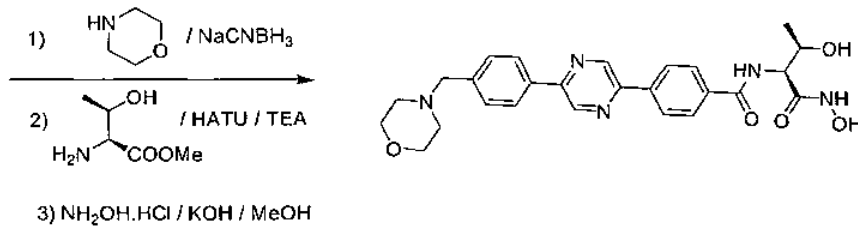
Ejemplo 36 (Ejemplo de referencia)



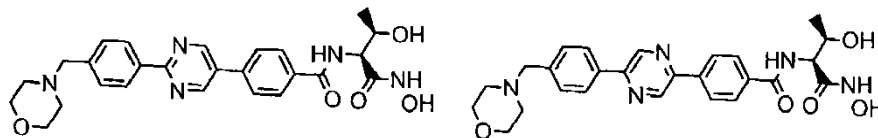
Synthesis (2006), (15), 2523-2530



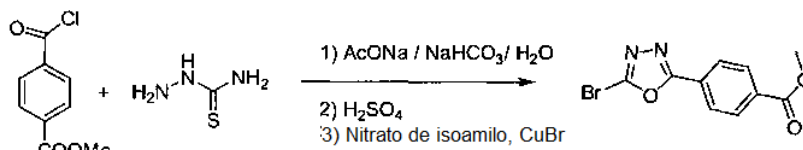
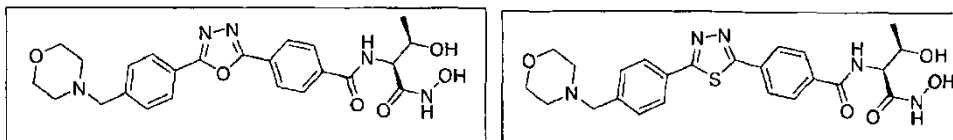
Tetrahedron Letters (2003), 44(27), 5095-5098



5 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse como se describe en este Ejemplo, y en los anteriores.

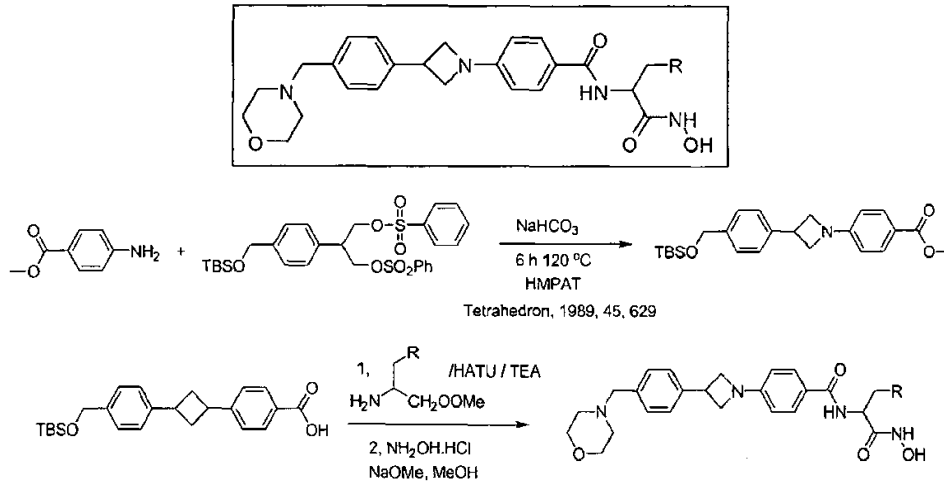


Ejemplos 37A y 37B (Ejemplo de referencia)

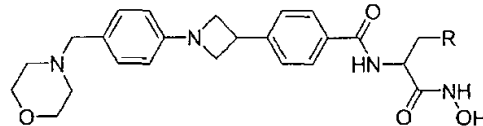


Tet. Lett, 45(38) 7157-7161, 2004

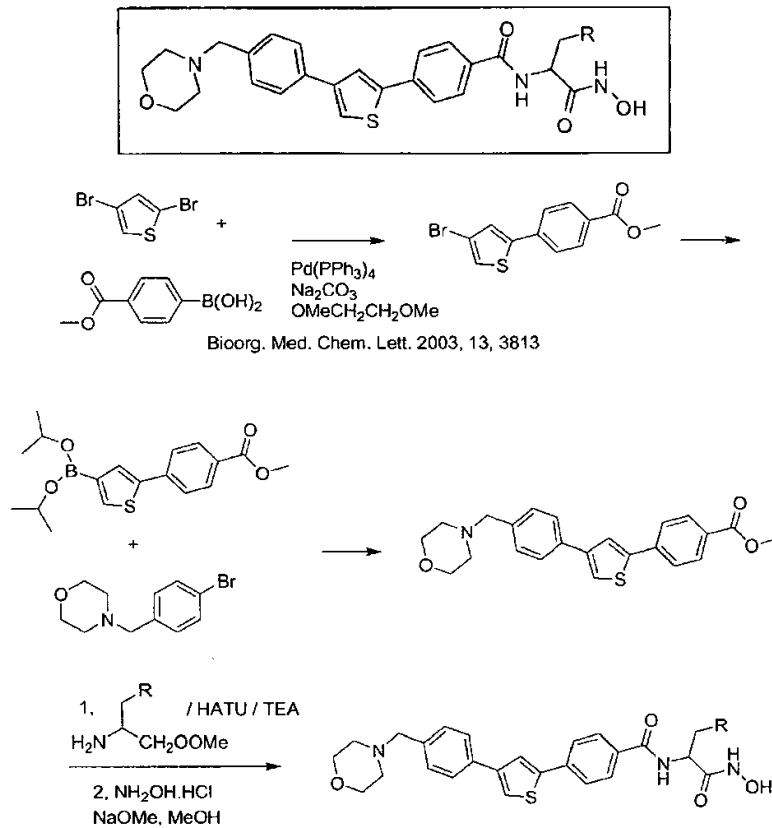
Ejemplo 39 (Ejemplo de referencia)



5 El siguiente compuesto puede sintetizarse como se describe en este Ejemplo.

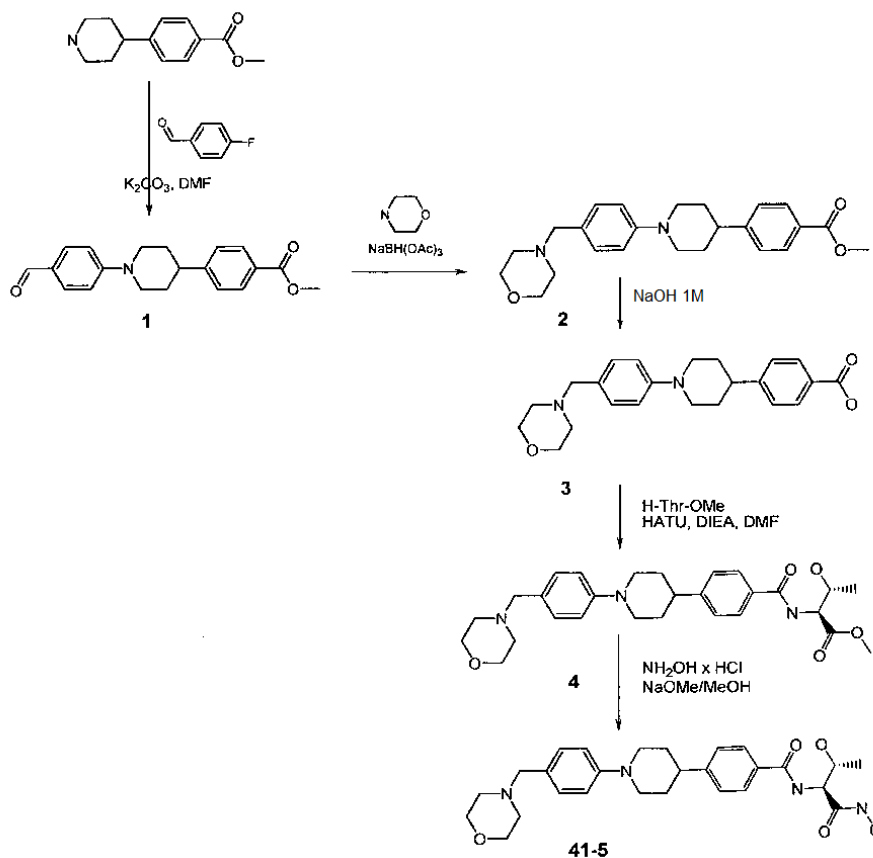


Ejemplo 40 (Ejemplo de referencia)



10 **Ejemplo 41 (Ejemplo de referencia)**

N-((1S,2R)-2-Hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperidin-4-il]-benzamida



Síntesis de éster metílico del ácido 4-[1-(4-formil-fenil)-piperidin-4-il]-benzoico (1)

Una mezcla de 4-(4-metoxicarboxifenil) piperidina HCl (256 mg, 1,0 mmol), 4-fluoro-benzaldehído (105 μ l, 1,0 mmol) y K_2CO_3 (250 mg, 1,8 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua (30 ml). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua (20 ml) y éter (20 ml) y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto diana (1) (203 mg, 63%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 324,3 ($C_{20}H_{21}NO_3+H$, requiere 324,41).

Síntesis de éster metílico del ácido 4-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperidin-4-il]-benzoico (2)

Una mezcla del compuesto (1) (200 mg, 0,62 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (158 mg, 0,75 mmol) y morfolina (60 μ l, 0,68 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ ac. al 5% (15 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto diana (2) (225 mg, 92%) en forma de un sólido de color amarillento. LC-MS [M+H] 308,1 ($C_{24}H_{30}N_2O_3+H$, requiere 395,53).

Síntesis de ácido 4-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperidin-4-il]-benzoico (3)

Una solución del compuesto (2) (225 mg, 0,57 mmol) y NaOH ac. 1 M (10 ml, 10 mmol) en dioxano (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 M a pH~6. El disolvente volátil se evaporó al vacío. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua (10 ml) y éter frío (5 ml) y se secó al vacío durante una noche para proporcionar la sal di-hidroclórica del material diana (3) (211 mg, 89%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS [M+H] 381,4 ($C_{23}H_{28}N_2O_3+H$, requiere 381,50).

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperidin-4-il]-benzoilamino]-butírico (4)

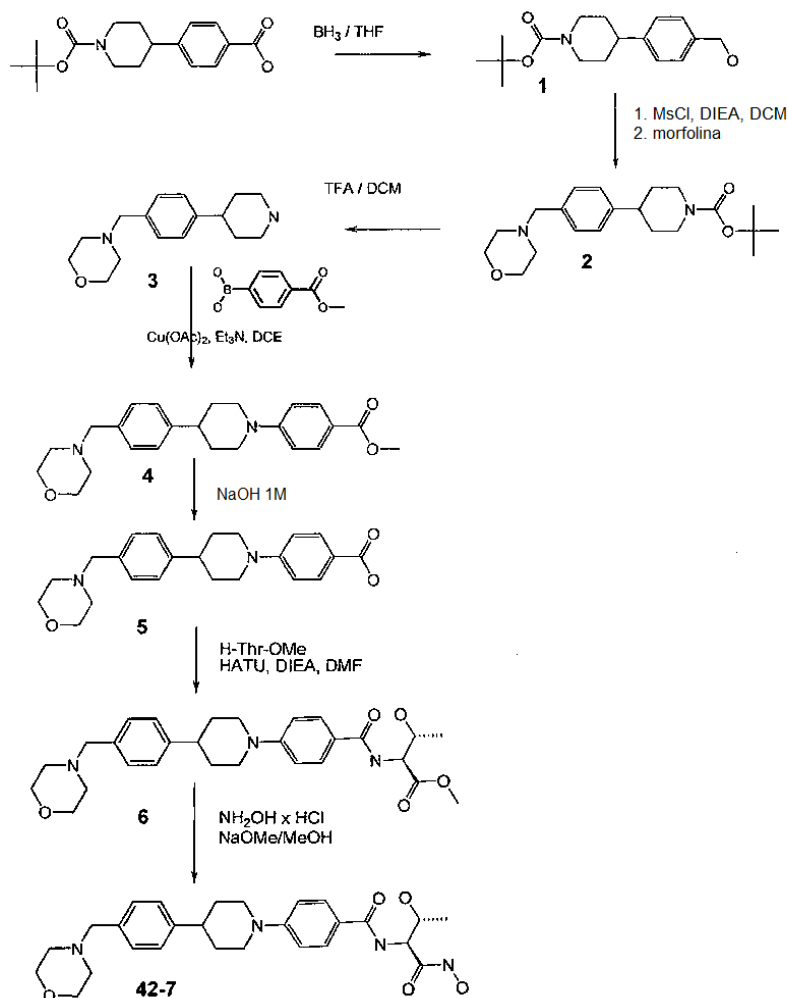
Una solución del compuesto (3) (70 mg, 0,15 mmol), HATU (63 g, 0,17 mmol) y DIEA (131 μ l, 0,75 mmol) en DMF (800 μ l) se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición de hidrocloreuro de H-Thr-OMe (37 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche seguido de dilución con EtOAc (100 ml). La solución se extrajo con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto diana (4) (73 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS [M+H] 496,3 ($C_{28}H_{37}N_3O_5+H$, requiere 496,63).

Síntesis de N-((1S,2R)-2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperidin-4-il]-benzamida (41-5)

Una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (63 mg, 0,9 mmol) en MeOH (2 ml) se enfrió a -5°C seguido de la adición de NaOMe al 25 %/MeOH (308 µl, 4,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 5 min más, se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota una solución del compuesto 4 (73 mg, 0,15 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) durante el periodo de 5 min. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. Se controló que la reacción se había completado por LC-MS. La mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~7 y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (500 µl) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal di-trifluoroacética del producto diana (41-5) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 497,7 (C₂₇H₃₆N₄O₅+H, requiere 497,62).

Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
(41-5)	0,15	76	70	100	497,7	1,97

* - [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1 %/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 9,6 min, detección 254 nm]

15 Ejemplo 42 (Ejemplo de referencia)**N-((1S,2R)-2-Hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperidin-1-il]-benzamida**

Síntesis de éster terc-butílico del ácido 4-(4-hidroximetil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (1)

Una solución de N-Boc-4-(4-carboxifenil) piperidina (305 mg, 1,0 mmol) y BH_3 1 M THF (3,1 ml, 3,1 mmol) en THF (3 ml) se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. al 5 % (5 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 al 5 % (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto diana (1) (272 mg, 93%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 292,3 ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3+\text{H}$, requiere 292,40).

Síntesis de éster terc-butílico del ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (2)

Una solución del compuesto (1) (272 mg, 0,93 mmol) y DIEA (198 μl , 1,14 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a 0 °C seguido de la adición de MsCl (87 μl , 1,12 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 10 min seguido de la adición de una mezcla de DIEA (179 μl , 1,1 mmol) y morfolina (90 μl , 1,1 mmol). Se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó con EtOAc (80 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 al 5 % (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre MgSO_4 (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto diana (2) (315 mg, 94%) en forma de un aceite de color parduzco. LC-MS [M+H] 361,4 ($\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}$, requiere 361,51).

Síntesis de 4-(4-piperidin-4-il-bencil)-morfolina (3)

Una solución del compuesto (2) (315 mg, 1,13 mmol), TFA (3 ml, 40 mmol) en DCM (3 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 h. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió HCl 1 M/éter (50 ml). El precipitado formado se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío durante una noche para proporcionar la sal di-hidroclórica del compuesto diana (3) (281 mg, 91 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS [M+H] 261,1 ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$, requiere 261,39).

Síntesis de éster metílico del ácido 4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperidin-1-il]-benzoico (4)

Una mezcla del compuesto (3) (261 mg, 0,78 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenil borónico (388 mg, 2,16 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (216 mg, 1,19 mmol), tamices moleculares (4 Å, 200 mg) y Et_3N (750 μl , 5,6 mmol) en DCE (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. El precipitado formado se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc (100 ml) y se extrajo con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna YMC-Pack ODS-A C-18 (30 x 100 mm); caudal = 10 ml/min; volumen de inyección 1,0 ml; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; gradiente de elución de 10 % de B a 60 % de B en 70 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (25 ml), se extrajo con NaHCO_3 ac. al 5 % (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre MgSO_4 (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el producto diana (4) (24 mg, 6%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 394,8 ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}$, requiere 395,53).

Síntesis de ácido 4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperidin-1-il]-benzoico (5)

Una solución del compuesto (4) (24 mg, 0,06 mmol) y NaOH ac. 1 M (500 μl , 0,5 mmol) en dioxano (500 μl) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 M a pH~2. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua (10 ml) y se secó al vacío durante una noche para proporcionar la sal di-hidroclórica del material diana (5) (24 mg, 88%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS [M+H] 381,4 ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}$, requiere 381,50).

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperidin-1-il]-benzoilamino]-butírico (6)

Una solución del compuesto (5) (24 mg, 0,053 mmol), HATU (25 g, 0,066 mmol) y DIEA (52 μl , 0,3 mmol) en DMF (600 μl) se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición de hidrocloreto de H-Thr-OMe (14 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche seguido de dilución con EtOAc (100 ml). La solución se extrajo con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto diana (6) (26 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS [M+H] 496,4 ($\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5+\text{H}$, requiere 496,63).

Síntesis de N-((1S,2R)-2-Hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperidin-1-il]-benzamida (42-7)

Una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (24 mg, 0,34 mmol) en MeOH (2 ml) se enfrió a -5°C seguido de la adición de NaOMe al 25 %/MeOH (117 μl , 0,51 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 5 min más, se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota una solución del compuesto (6) (26 mg, 0,053 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) durante el periodo de 5 min. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. Se controló que la reacción se había completado por LC-MS. La mezcla de

reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~7 y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (500 µl) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal di-trifluoroacética del producto diana 42-7 en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 497,5 (C₂₇H₃₆N₄O₅+H, requiere 497,62).

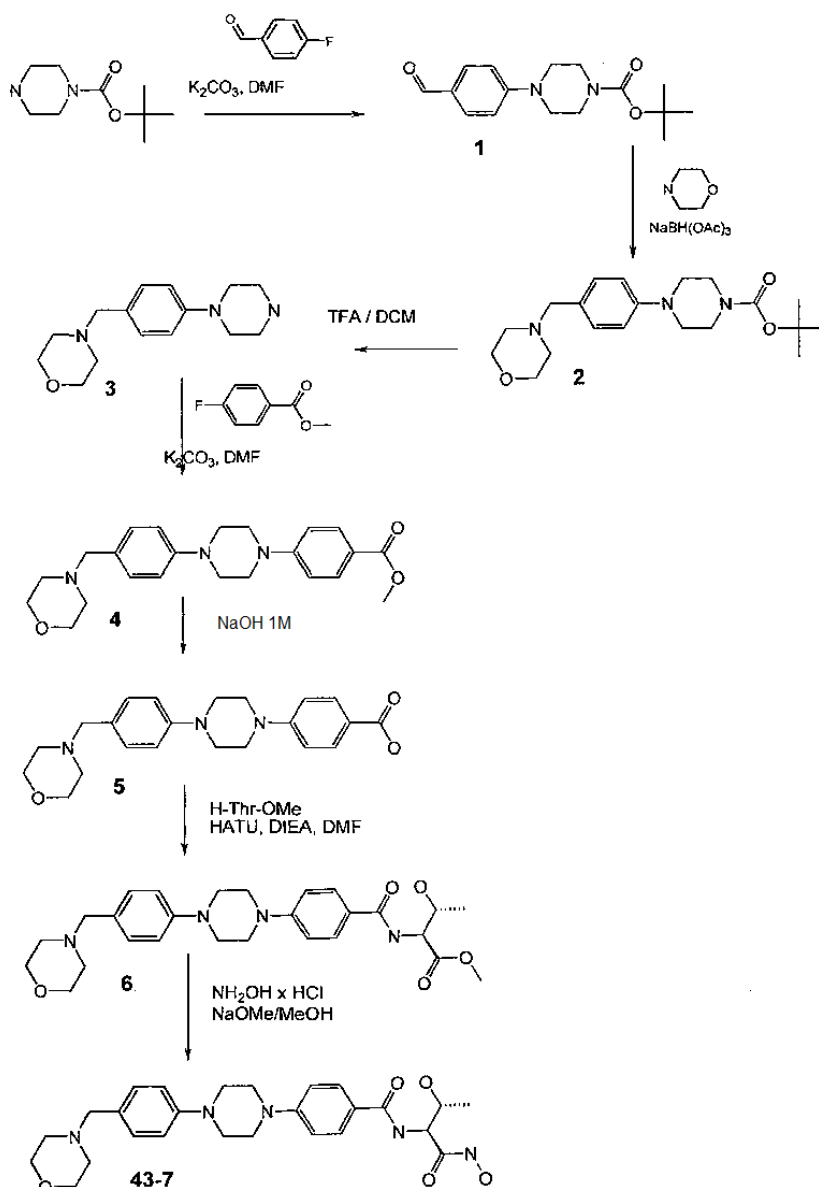
5

Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
(42-7)	0,053	17,5	46	99,8	497,5	2,22

* - [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1%/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 9,6 min, detección 254 nm]

Ejemplo 43 (Ejemplo de referencia)

N-((1S,2R)-2-Hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il]- benzamida



10

Síntesis de éster terc-butílico del ácido 4-(4-formil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (1)

Una mezcla de 4-(terc-butil-1-piperazincarboxilato (556 mg, 3,0 mmol), 4-fluoro-benzaldehído (315 μ l, 3,0 mmol) y K_2CO_3 (514 mg, 3,7 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), HCl ac. 1 M (20 ml), agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trituró con hexano. El precipitado formado se filtró y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto diana (1) (342 mg, 39%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS [M+H] 291,2 ($C_{16}H_{22}N_2O_3+H$, requiere 291,38).

Síntesis de éster terc-butílico del ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (2)

Una mezcla del compuesto (1) (342 mg, 1,18 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (300 mg, 1,42 mmol) y morfolina (113 μ l, 1,3 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ ac. al 5 % (15 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto diana (2) (408 mg, 96%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 361,9 ($C_{20}H_{31}N_3O_3+H$, requiere 362,50).

Síntesis de 4-(4-piperazin-1-il-bencil)-morfolina (3)

Una solución del compuesto (2) (408 mg, 1,13 mmol) y TFA (5 ml, 68 mmol) en DCM (5 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 40 min. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en NaOH ac. 1 M (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto diana (3) (212 mg, 72%) en forma de un sólido de color amarillento. LC-MS [M+H] 262,3 ($C_{15}H_{23}N_3O+H$, requiere 262,38).

Síntesis de éster metílico del ácido 4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il]-benzoico (4)

Una mezcla del compuesto (3) (140 mg, 0,54 mmol), 4-fluorobenzoato de metilo (76 μ l, 0,59 mmol) y DIEA (141 μ l, 0,81 mmol) en DMSO (2 ml) se irradió en un horno microondas (potencia máx. 250W, 160 °C) durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml). El precipitado formado se filtró y se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución se lavó con $NaHCO_3$ ac. al 5 % (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto diana (4) (98 mg, 46%) en forma de un sólido de color amarillento. LC-MS [M+H] 396,2 ($C_{23}H_{29}N_3O_3+H$, requiere 396,52).

Síntesis de ácido 4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il]-benzoico (5)

Una solución del compuesto (4) (98 mg, 0,57 mmol) y NaOH ac. 1 M (2 ml, 2 mmol) en dioxano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 M a pH~6 y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se sometió a purificación por HPLC. [YMC-Pack ODS-A C-18 (30 x 100 mm); caudal = 10 ml/min; volumen de inyección 1,0 ml; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; gradiente de elución de 0 % de B a 45 % de B en 72 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en i-PrOH (15 ml) y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se disolvió en i-PrOH (5 ml) y se añadió HCl 1 M/éter (50 ml). El precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar la sal tri-hidroclórica del producto diana (5) (30 mg, 24%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS [M+H] 382,6 ($C_{22}H_{27}N_3O_3+H$, requiere 382,49).

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il]-benzoilamino]-butírico (6)

Una solución del compuesto (5) (30 mg, 0,06 mmol), HATU (25 g, 0,066 mmol) y DIEA (63 μ l, 0,36 mmol) en DMF (500 μ l) se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición de hidrocloreuro de H-Thr-OMe (14 mg, 0,084 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche seguido de dilución con EtOAc (100 ml). La solución se extrajo con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto diana (6) (30 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS [M+H] 479,0 ($C_{27}H_{36}N_4O_5+H$, requiere 497,62).

Síntesis de N-((1S,2R)-2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il]-benzamida (43-7)

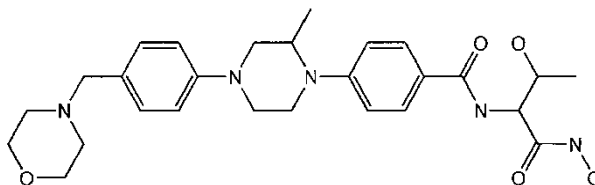
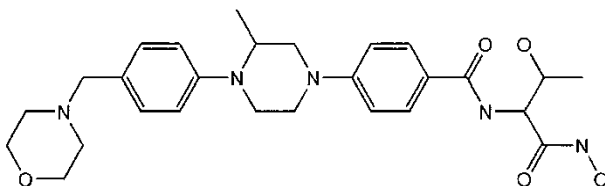
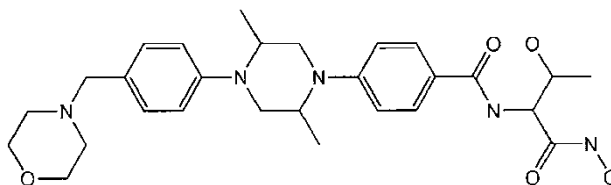
Una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina (63 mg, 0,36 mmol) en MeOH (2 ml) se enfrió a -5°C seguido de la adición de NaOMe al 25 %/MeOH (123 μ l, 0,36 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 5 min más, se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota una solución del compuesto (6) (30 mg, 0,06 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) durante el periodo de 5 min. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. Se controló que la reacción se había completado por LC-MS. La mezcla de

5 reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~7 y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (500 μ l) y se sometió a purificación por HPLC. [Phenomenex Gemini C-18 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal tri-trifluoroacética del producto diana (43-7) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 498,3 (C₂₆H₃₅N₅O₅+H, requiere 498,61).

Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
(43-7)	0,06	15,3	31	100	498,61	2,64

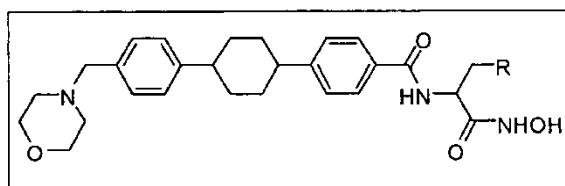
* - [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1%/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 9,6 min, detección 254 nm]

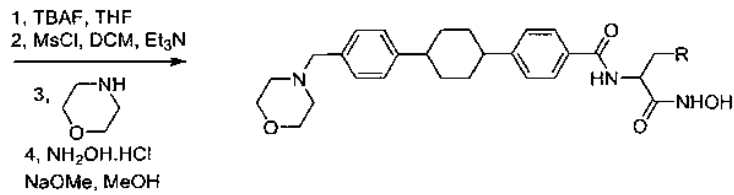
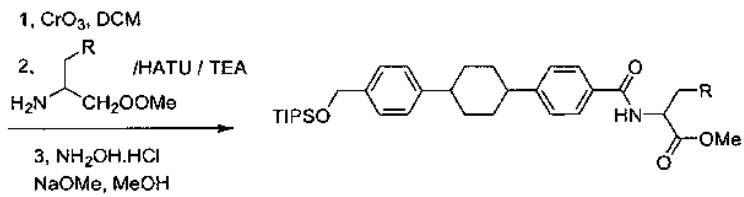
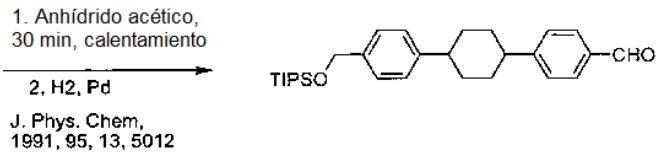
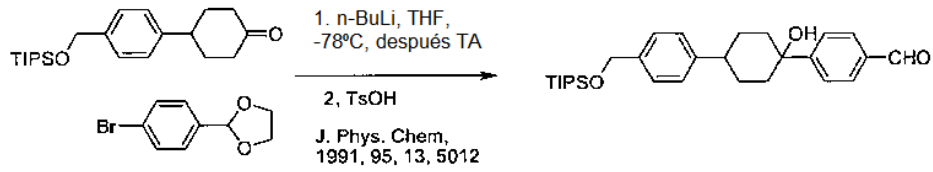
Los siguientes compuestos pueden sintetizarse como se describe en este Ejemplo.



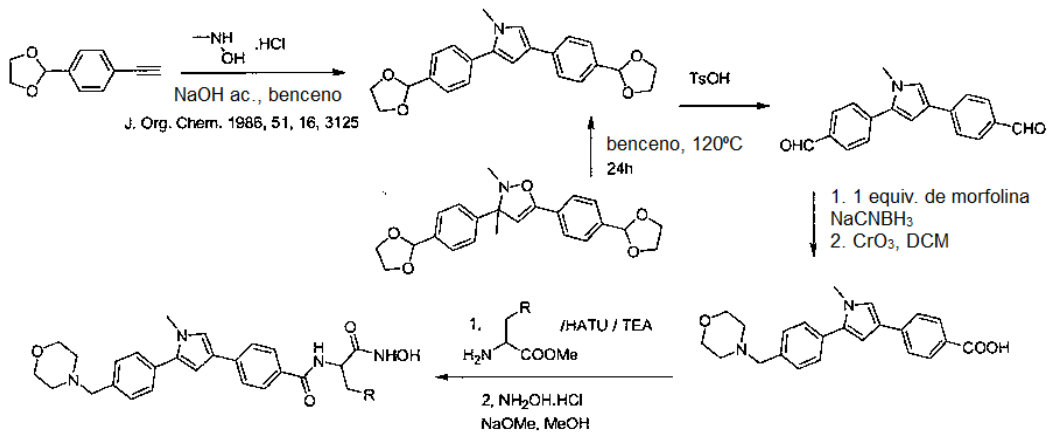
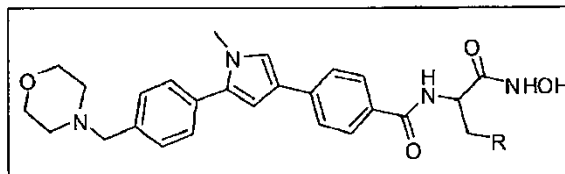
10

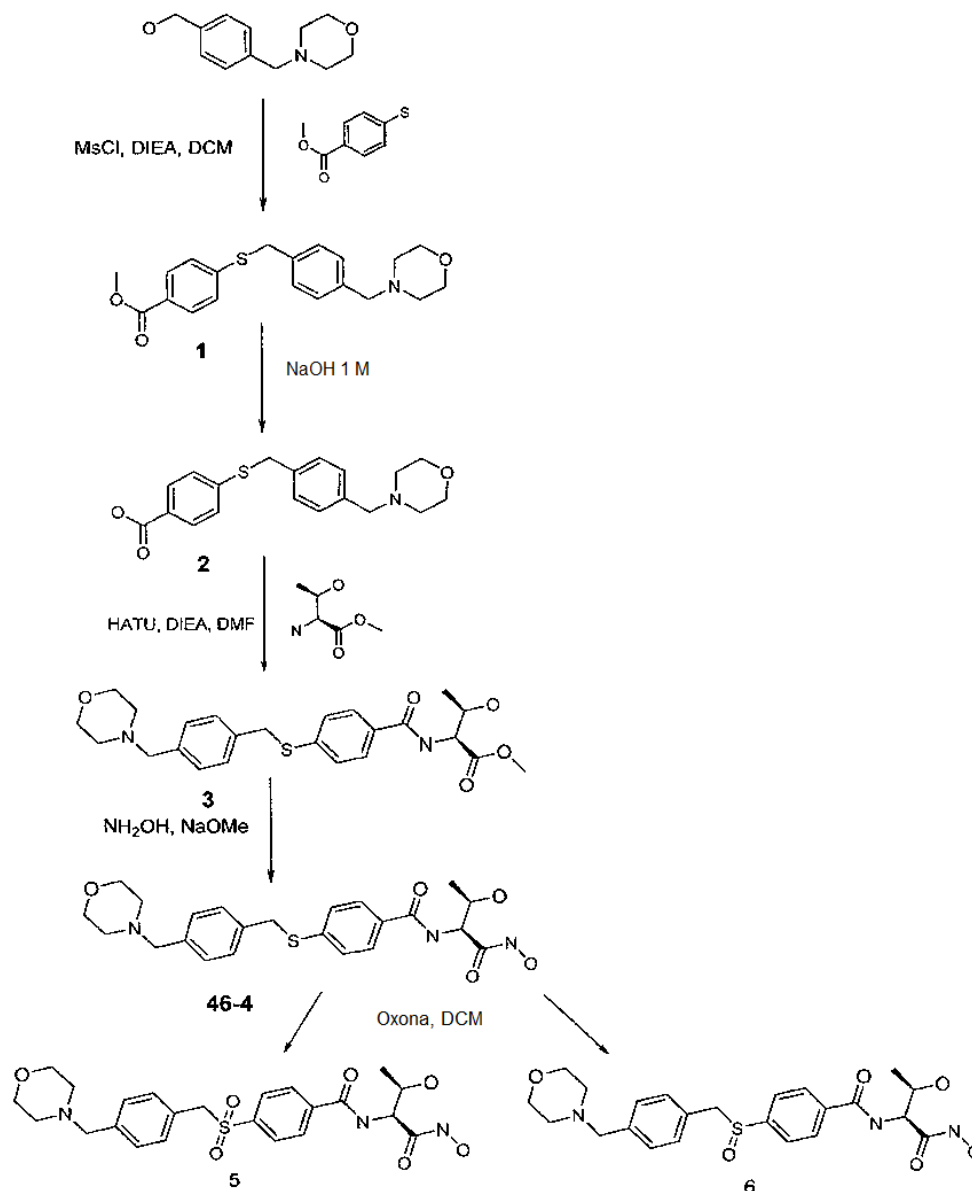
Ejemplo 44 (Ejemplo de referencia)





Ejemplo 45 (Ejemplo de referencia)



Ejemplo 46 (Ejemplo de referencia)**N-((1S,2R)-2-Hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-bencilsulfanil)-benzamida****Síntesis de éster metílico del ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-bencilsulfanil)-benzoico (1)**

- 5 Una solución de (4-(morfolinometil)fenil)metanol (207 mg, 1,0 mmol) y DIEA (192 μl , 1,1 mmol) en DCM (3 ml) se enfrió a 0 °C seguido de la adición de MsCl (94 μl , 1,2 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 1 h seguido de la adición de una mezcla de DIEA (192 μl , 1,1 mmol) y 4-mercaptobenzoato de metilo (185 mg, 1,1 mmol). Se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente 40 min y se diluyó con EtOAc (80 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 al 5 % (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre MgSO_4 (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo (**1**) se usó tal cual para la siguiente transformación. LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 358,1 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S} + \text{H}$, requiere 358,49).
- 10

Síntesis de ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-bencilsulfanil)-benzoico (2)

- A una solución del compuesto (**1**) (1,0 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió NaOH ac. 1 M (1,5 ml, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche y se acidificó con HCl ac. 1 M a $\text{pH} \sim 5$.
- 15 Los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna YMC-Pack ODS-A C-18 (30 x 100 mm); caudal = 10 ml/min; volumen de inyección 1,5 ml; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; gradiente de elución de 5 % de B a 50 % de B en 70 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se

concentraron al vacío. El residuo se disolvió en i-PrOH (15 ml) y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se disolvió en i-PrOH (5 ml) y se añadió HCl 1 M/éter (50 ml). El precipitado se filtró y se secó al vacío para la sal hidroclicada del producto diana (2) (161 mg, 54%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 344,1 (C₁₉H₂₁NO₃S+H, requiere 344,46).

5 **Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-bencilsulfanil)-benzoil amino]-butírico (3)**

Una solución del compuesto (2) (34 mg, 0,09 mmol), HATU (34 g, 0,09 mmol) y DIEA (63 µl, 0,36 mmol) en DMF (800 µl) se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición de hidroclicuro de H-Thr-OMe (18 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche seguido de dilución con EtOAc (100 ml). La solución se extrajo con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto diana (3) (40 mg, 98%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS [M+H] 459,2 (C₂₄H₃₀N₂O₅S+H, requiere 459,59).

15 **Síntesis de N-((1S,2R)-2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-bencilsulfanil)-benzamida (46-4)**

Una solución de hidroclicuro de hidroxilamina (19 mg, 0,27 mmol) en MeOH (2 ml) se enfrió a -5°C seguido de la adición de NaOMe al 25 %/MeOH (94 µl, 0,41 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 5 min más, se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota una solución del compuesto (3) (40 mg, 0,09 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) durante el periodo de 5 min. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. Se controló que la reacción se había completado por LC-MS. La mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~7 y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (500 µl) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacética del producto diana (46-4) (25,8 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 460,2 (C₂₃H₂₉N₃O₅S+H, requiere 460,58).

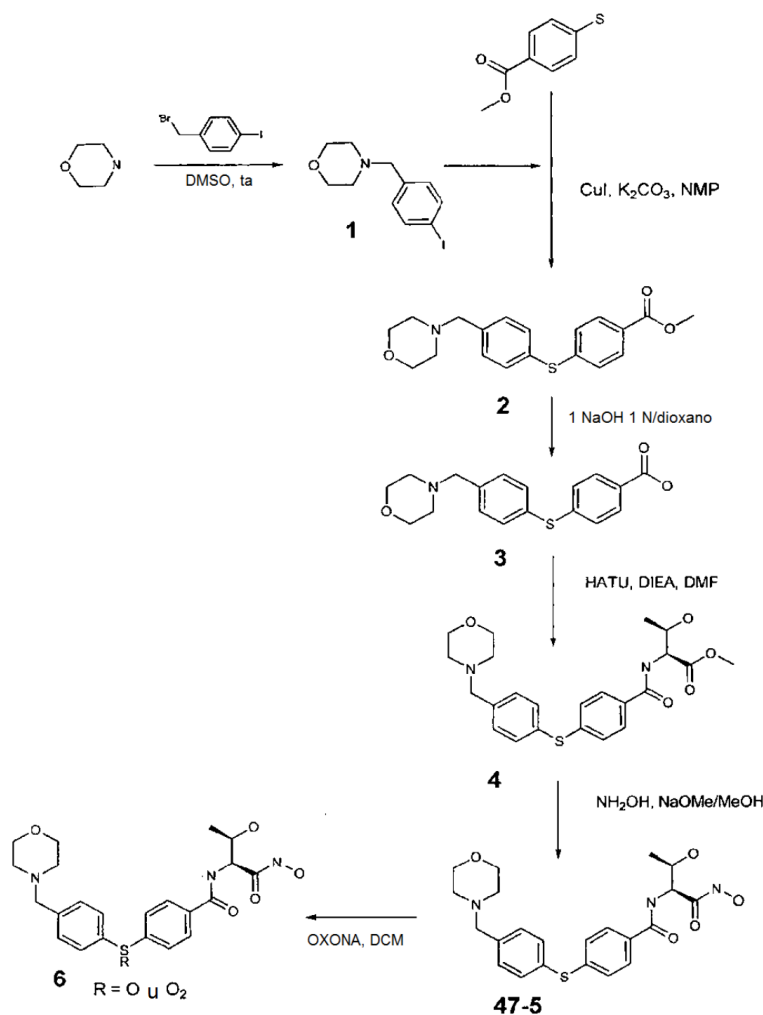
Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
(46-4)	0,09	25,8	50	98,7	460,2	3,11
* - [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1%/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 9,6 min, detección 254 nm]						

Compuestos (5) y (6)

Los compuestos (5) y (6) pueden sintetizarse a partir del compuesto 4 usando oxidación con OXONE en diclorometano.

30 **Ejemplo 47 (Ejemplo de referencia)**

N-((1S,2R)-2-Hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilsulfanil)-benzamida-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida



Síntesis de 4-(4-yodo-bencil)-morfolina (1)

A una solución de morfolina (353 μ l, 4,06 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió bromuro de 4-yodobencilo (402 mg, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se interrumpió con NaHCO₃ al 5 % (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ (anh.) y se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche a temperatura ambiente para proporcionar el material diana (1) (344 g, 84%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H]⁺ 304,1 (C₁₁H₁₄INO+H, requiere 304,15).

Síntesis de éster metílico del ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilsulfanil)-benzoico (2)

Una mezcla del compuesto (1) (260 mg, 0,86 mmol), 4-mercaptobenzoato de metilo (159 mg, 0,94 mmol), CuI (16,3 mg, 0,086 mmol) y K₂CO₃ (237 mg, 1,72 mmol) en NMP (2 ml) se agitó se irradió en un horno microondas (potencia máx. de 250W, 160 °C) durante 40 min y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 ml), se extrajo con NaHCO₃ ac. al 5 % (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre MgSO₄ (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto diana (2) (289 mg, 98%) en forma de un sólido de color amarillento. LC-MS [M+H]⁺ 344,3 (C₁₉H₂₁NO₃S+H, requiere 344,46).

Síntesis de ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilsulfanil)-benzoico (3)

A una solución del compuesto (2) (289 mg, 0,84 mmol) en dioxano (500 μ l) se le añadió NaOH ac. 1 M (1 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1,5 h, se acidificó con HCl ac. 1 M a pH~5 y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna YMC-Pack ODS-A C-18 (30 x 100 mm); caudal = 10 ml/min; volumen de inyección 1,0 ml; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; gradiente de elución de 5 % de B a 50 % de B en 72 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en i-PrOH (15 ml) y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se disolvió en i-PrOH (5 ml) y se añadió HCl 1 M/éter (50 ml). El precipitado se filtró y se secó al vacío para la sal hidroclicida del producto diana (3)

(77 mg, 25%) en forma de un sólido de color amarillento. LC-MS [M+H] 330,1 (C₁₈H₁₉NO₃S+H, requiere 330,43).

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilsulfanil)-benzoil amino]-butírico (4)

5 Una solución del compuesto (3) (33 mg, 0,09 mmol), HATU (34 g, 0,09 mmol) y DIEA (63 µl, 0,36 mmol) en DMF (800 µl) se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición del compuesto hidrocloreto de H-Thr-OMe (18 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche seguido de dilución con EtOAc (80 ml). La solución se extrajo con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto diana (4) (39 mg, 98%) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS [M+H] 445,3 (C₂₃H₂₈N₂O₅S+H, requiere 445,56).

10 **Síntesis de N-((1S,2R)-2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilsulfanil)-benzamida (47-5)**

15 Una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (39 mg, 0,54 mmol) en MeOH (anh., 2 ml) se enfrió a -5°C seguido de la adición de NaOMe al 25 %/MeOH (188 µl, 0,81 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 5 min más, se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota una solución del compuesto (4) (0,09 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) durante el periodo de 5 min. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. Se controló que la reacción se había completado por LC-MS. Después de que se completara, la mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~7 y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (600 µl) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacética del producto diana (47-5) (25,8 mg, 52%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 446,2 (C₂₂H₂₇N₃O₅S+H, requiere 446,55).

Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
(47-5)	0,09	25,8	52	98,7	446,2	3,11

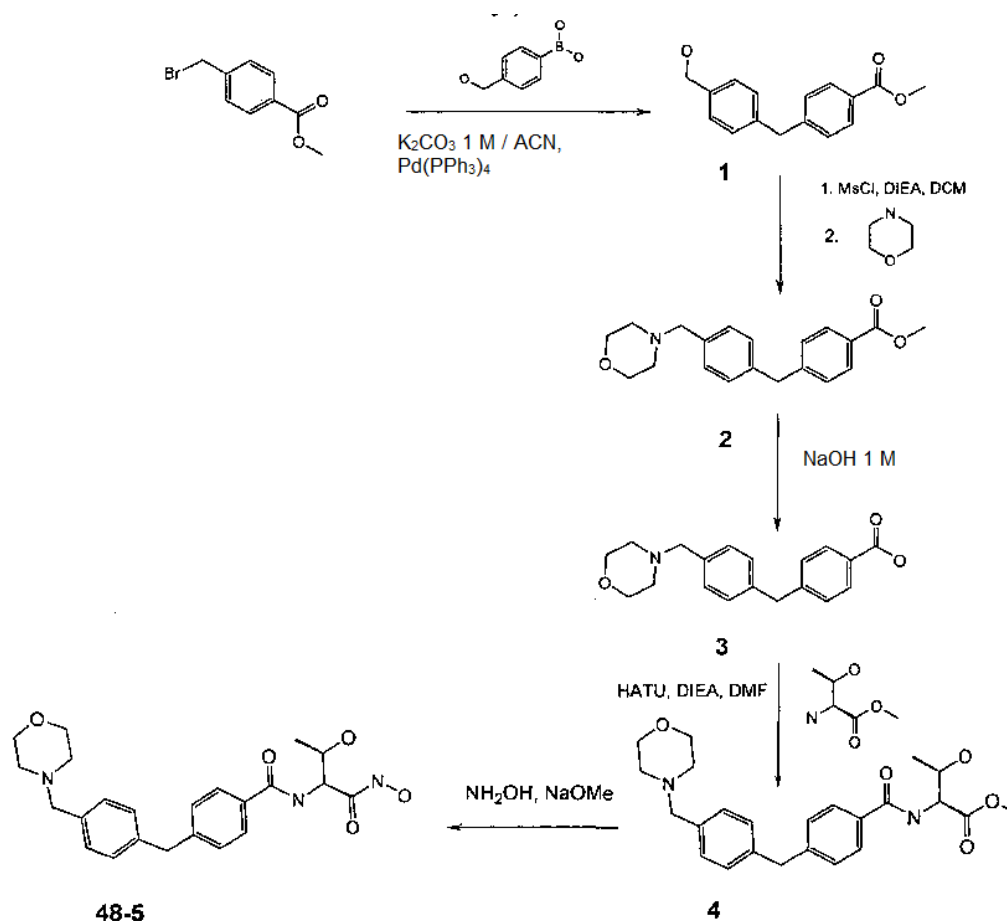
* - [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1%/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 9,6 min, detección 254 nm

Compuesto (6)

25 El compuesto (6) puede sintetizarse a partir del compuesto (5) usando oxidación con OXONE en diclorometano.

Ejemplo 48 (Ejemplo de referencia)

N-((1S,2R)-2-Hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-benzamida



Síntesis de éster metílico del ácido 4-(4-hidroximetil-bencil)-benzoico (1)

Una mezcla de ácido 4-(4-hidroximetil)fenilborónico (304 mg, 2,0 mmol), 4-(bromometil)-benzoato de metilo (229 mg, 1,0 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0,01 mmol) y K_2CO_3 ac. 1 M (400 μ l) en ACN (800 μ l) se irradió en un horno microondas (potencia máx. 250W, 160 °C) durante 7 min y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se extrajo con $NaHCO_3$ ac. al 5 % (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el producto diana (1) (224 mg, 88%) en forma de un aceite de color amarillo.

Síntesis de éster metílico del ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-benzoico (2)

Una solución del compuesto (1) (204 mg, 0,8 mmol) y DIEA (191 μ l, 1,1 mmol) en DCM (2 ml) se enfrió a 0 °C seguido de la adición de MsCl (86 μ l, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 1 h seguido de la adición de una mezcla de DIEA (191 μ l, 1,1 mmol) y morfolina (131 μ l, 1,5 mmol). Se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó con EtOAc (80 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ al 5 % (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna YMC-Pack ODS-A C-18 (30 x 100 mm); caudal = 15 ml/min; volumen de inyección 1,0 ml; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 15 % de B a 70 % de B en 70 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (25 ml), se extrajo con $NaHCO_3$ ac. al 5 % (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el producto diana (2) (73 mg, 28%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 326,3 ($C_{20}H_{23}NO_3+H$, requiere 326,42).

Síntesis de ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-benzoico (3)

A una solución del compuesto (2) (73 mg, 0,22 mmol) en dioxano (500 μ l) se le añadió NaOH ac. 1 M (1,5 ml, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche y se acidificó con HCl ac. 1 M a pH~5. Los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna YMC-Pack ODS-A C-18 (30 x 100 mm); caudal = 15 ml/min; volumen de inyección 1 ml; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 5 % de B a 50 % de B en 70 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se

concentraron al vacío. El residuo se disolvió en i-PrOH (15 ml) y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se disolvió en i-PrOH (5 ml) y se añadió HCl 1 M/éter (50 ml). El precipitado se filtró y se secó al vacío para la sal hidroclicada del producto diana (3) (38 mg, 50%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 312,4 (C₁₉H₂₁NO₃+H, requiere 312,39).

5 **Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-benzoilamino]-butírico (4)**

10 Una solución del compuesto (3) (31 mg, 0,09 mmol), HATU (34 g, 0,09 mmol) y DIEA (63 µl, 0,36 mmol) en DMF (800 µl) se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición de hidroclicuro de H-Thr-OMe (18 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche seguido de dilución con EtOAc (100 ml). La solución se extrajo con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto diana (4) (31 mg, 82%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS [M+H] 427,1 (C₂₄H₃₀N₂O₅+H, requiere 427,53).

15 **Síntesis de N-((1S,2R)-2-Hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-benzamida (48-5)**

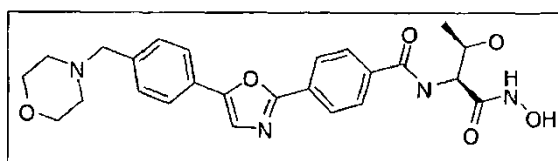
15 Una solución de hidroclicuro de hidroxilamina (15 mg, 0,22 mmol) en MeOH (2 ml) se enfrió a -5°C seguido de la adición de NaOMe al 25 %/MeOH (75 µl, 0,33 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 5 min más, se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota una solución del compuesto 4 (31 mg, 0,07 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) durante el periodo de 5 min. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. Se controló que la reacción se había completado por LC-MS. La mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~7 y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (500 µl) y se sometió a purificación por HPLC. [Phenomenex Gemini C-18 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacética del producto diana (48-5) (18,8 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 428,1 (C₂₃H₂₉N₃O₅+H, requiere 428,51).

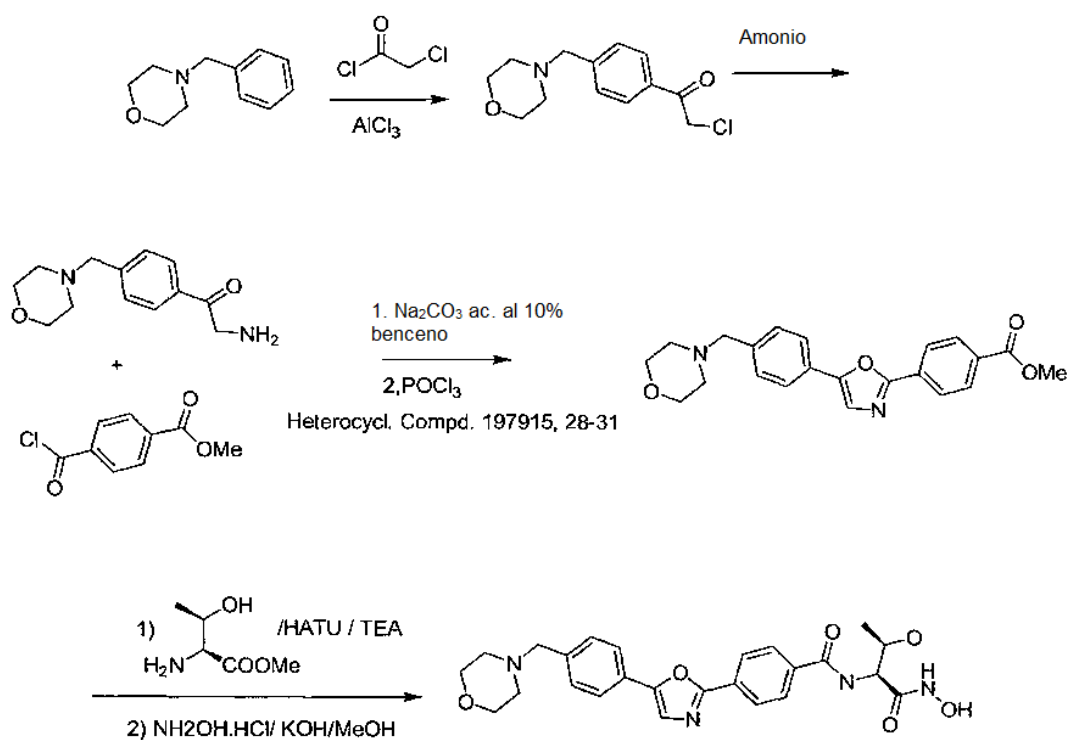
Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
(48-5)	0,07	18,8	50	99,3	428,1	2,73

* - [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1%/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 9,6 min, detección 254 nm]

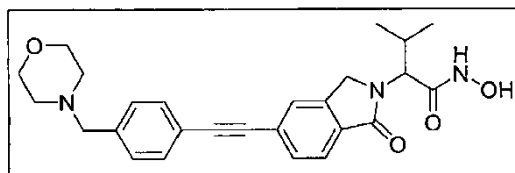
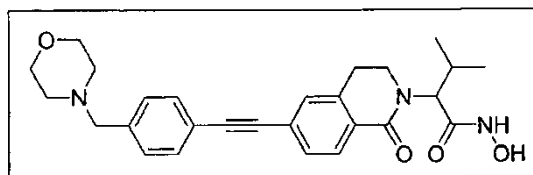
25

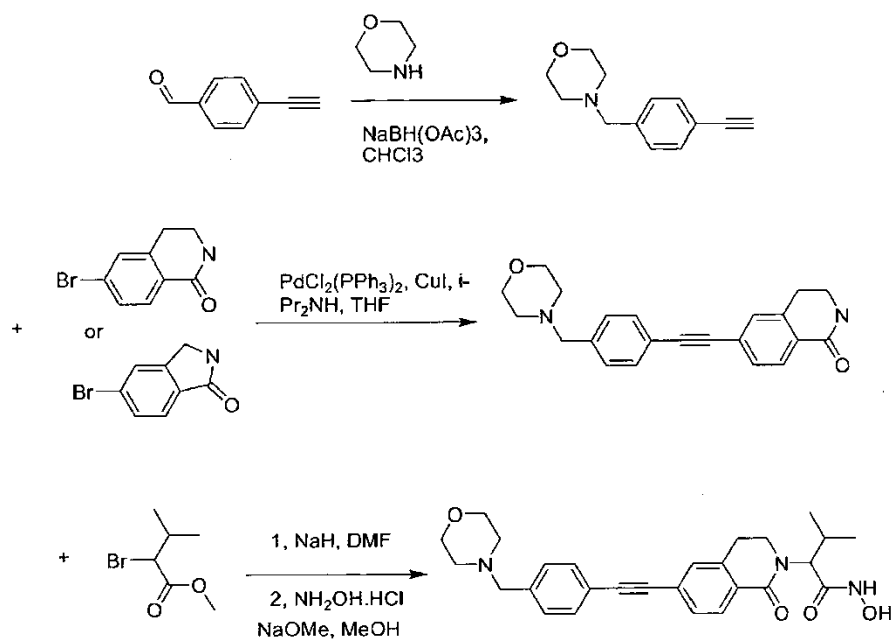
Ejemplo 49 (Ejemplo de referencia)



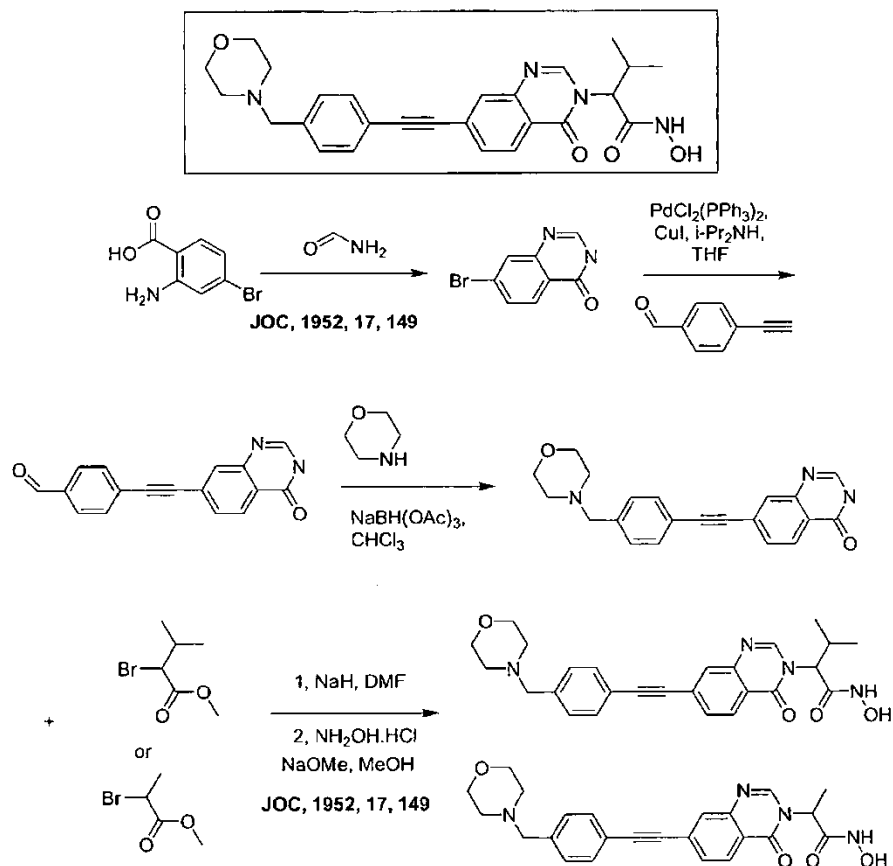


Ejemplos 50A y 50B (Ejemplo de referencia)

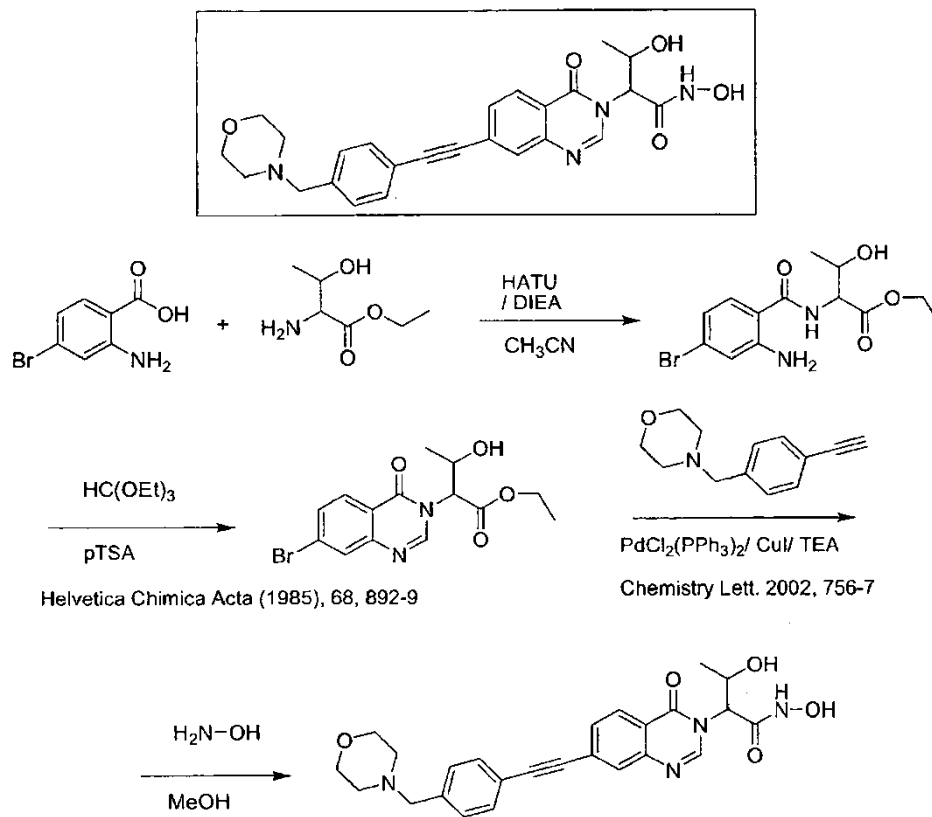




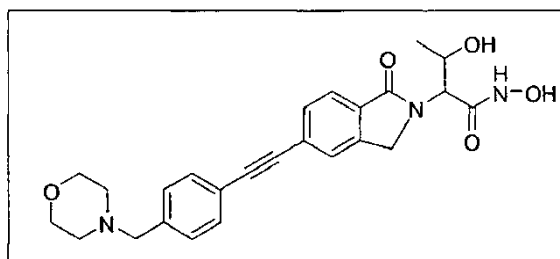
Ejemplo 51 (Ejemplo de referencia)

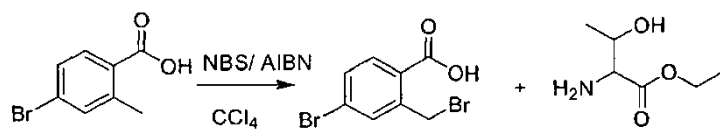


Ejemplo 52 (Ejemplo de referencia)

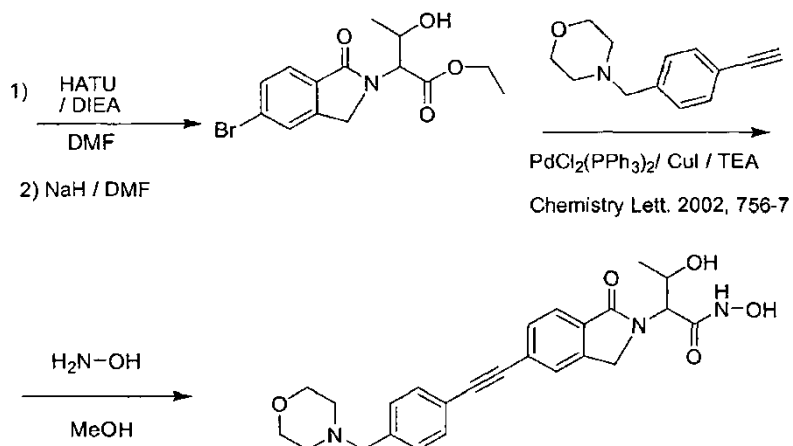


Ejemplo 53 (Ejemplo de referencia)

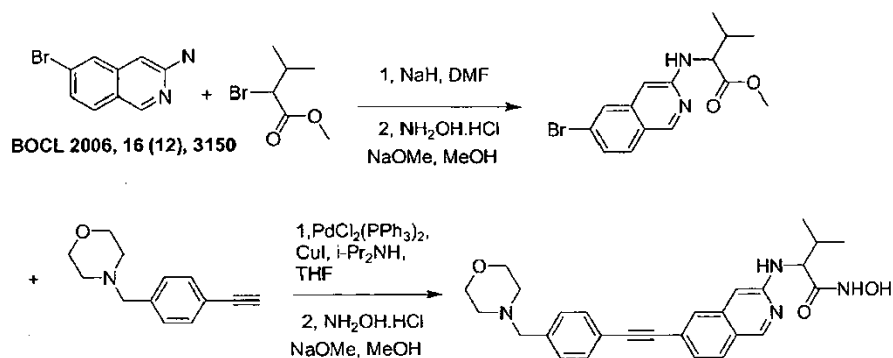
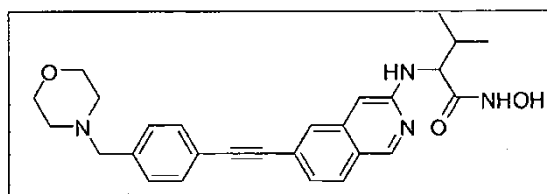




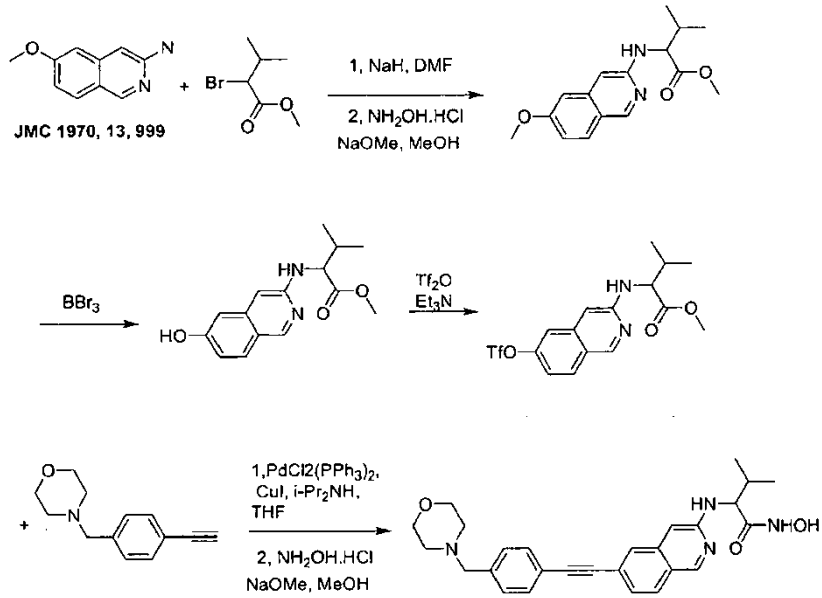
Synthetic Communication 33, 3435, 2003



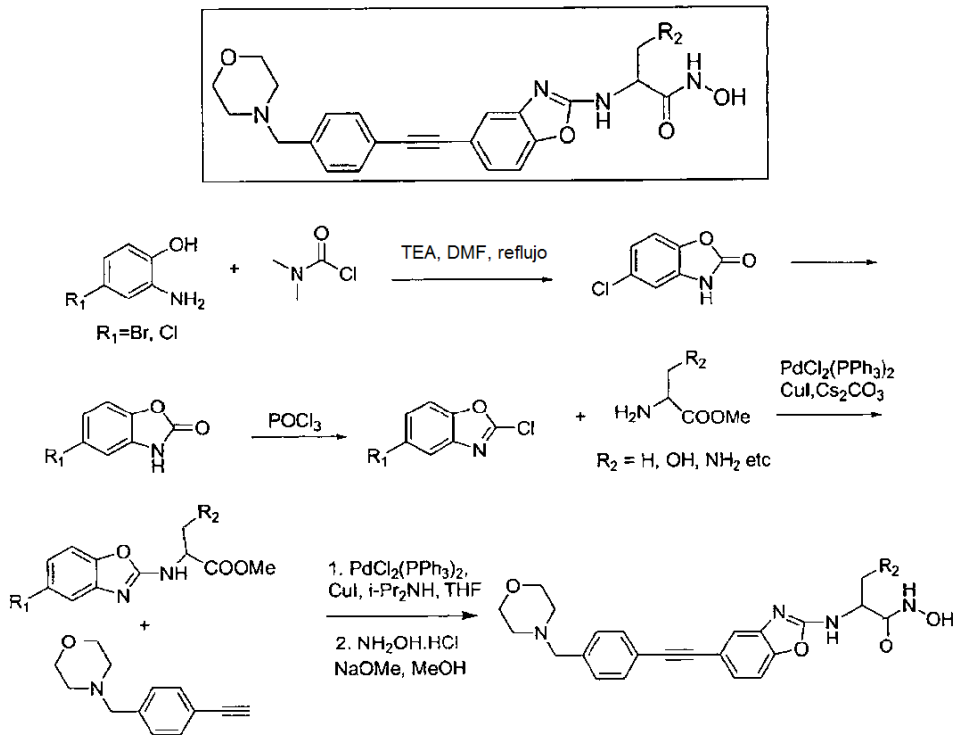
Ejemplo 54 (Ejemplo de referencia)



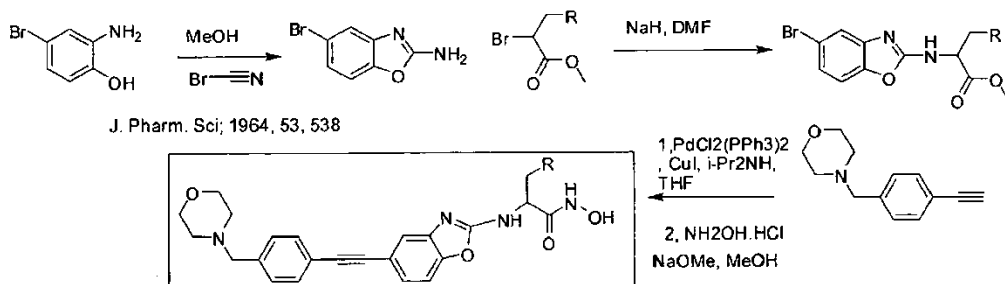
0



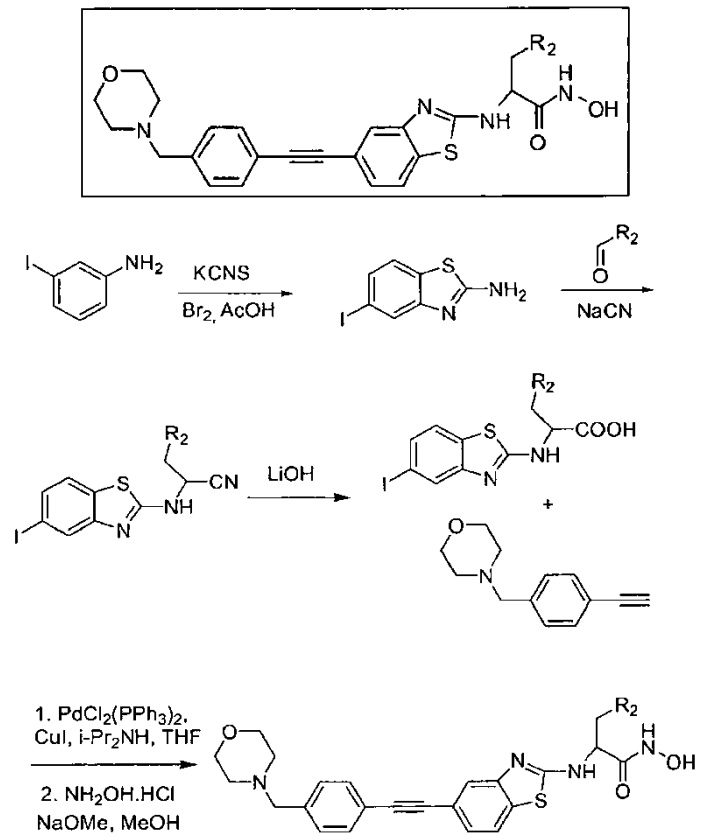
Ejemplo 55 (Ejemplo de referencia)



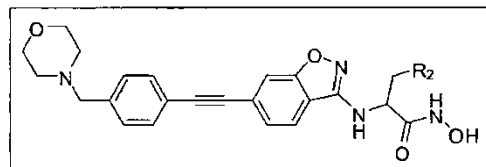
o

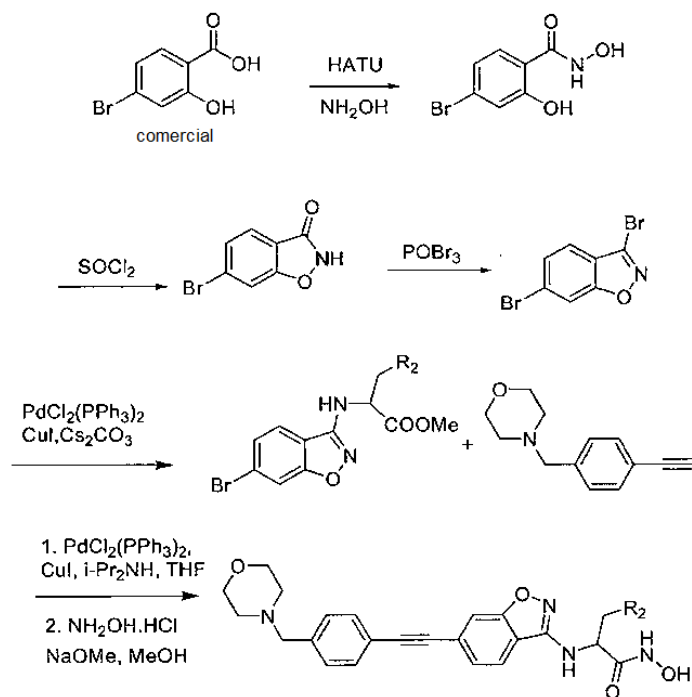


Ejemplo 56 (Ejemplo de referencia)

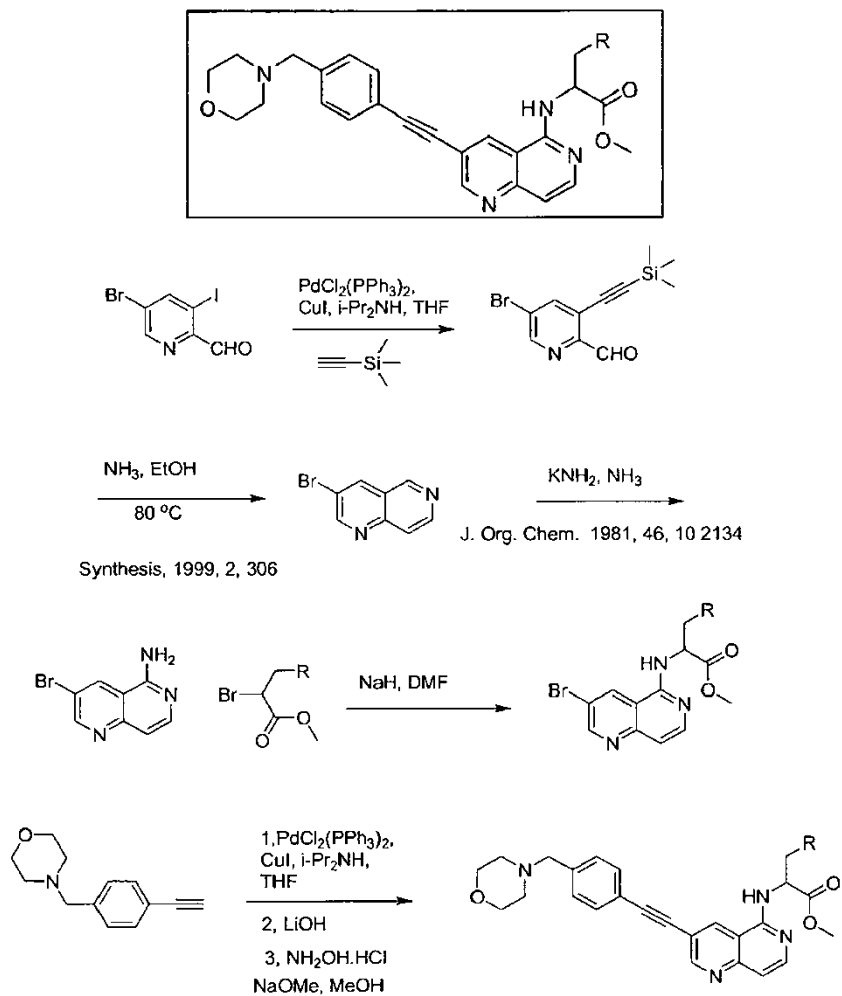


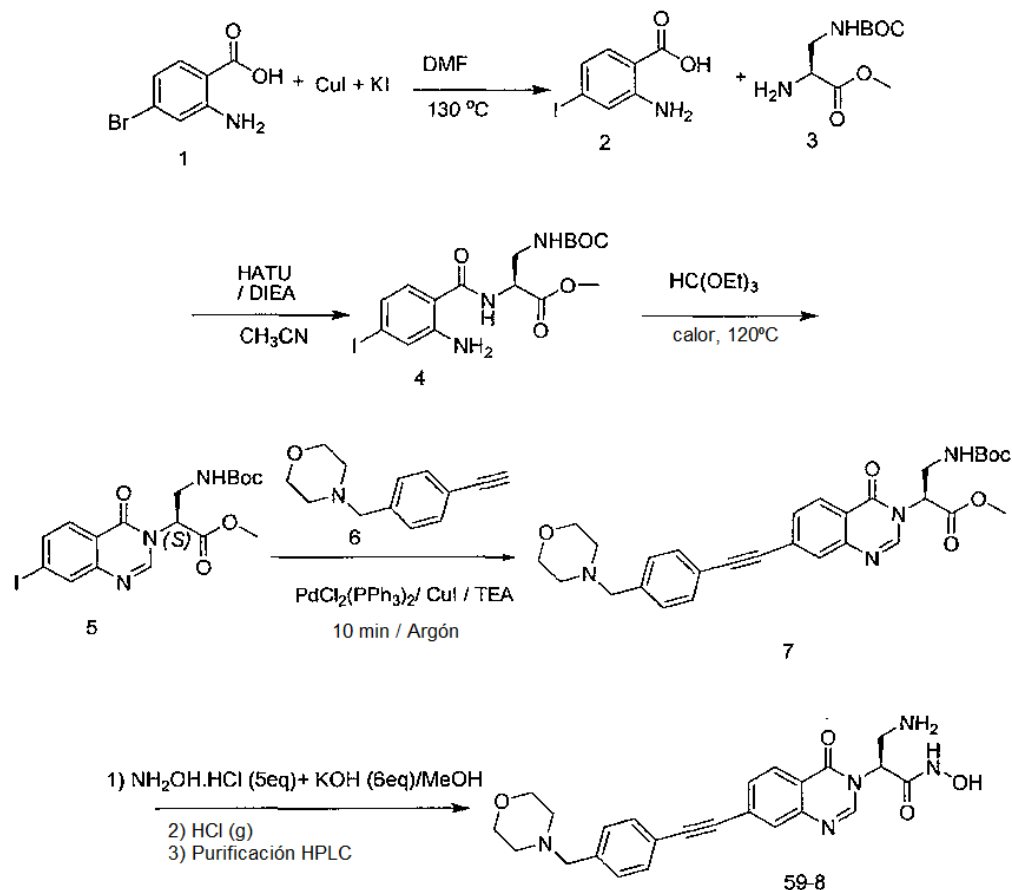
Ejemplo 57 (Ejemplo de referencia)





Ejemplo 58 (Ejemplo de referencia)



Ejemplo 59 (Ejemplo de referencia)**(S)-3-amino-N-hidroxi-2-(7-((4-(morfolinometil)fenil)etnil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)propanamida (59-8)****Ácido 2-amino-4-yodobenzoico (2)**

5 Una solución de ácido 2-amino-4-bromobenzoico (1) (2,15 g, 10 mmol) en DMF desgasificada (25 ml), CuI (3,80 g, 20 mmol) y KI (8,8 g, 50 mmol) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 130 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró a sequedad, el residuo se agitó en acetato de etilo (400 ml) y agua (100 ml) y la capa orgánica se separó y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar (2) (0,98 g).

10 2-(2-amino-4-yodobenzamido)-3-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-metilo (4)

A una solución de ácido 2-amino-4-yodobenzoico (2) (0,98 g, 3,37 mmol), éster metílico de hidrocloreto de DAP (compuesto 3) (0,952 g, 3,74 mmol) y DIEA (2 ml, exceso) en acetonitrilo (26 ml) se le añadió HATU (1,42 g, 3,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se concentró. El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (200 ml), se concentró para dar (4) y se usó tal cual en la siguiente etapa.

15 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(7-yodo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)propanoato de (S)-metilo (5)

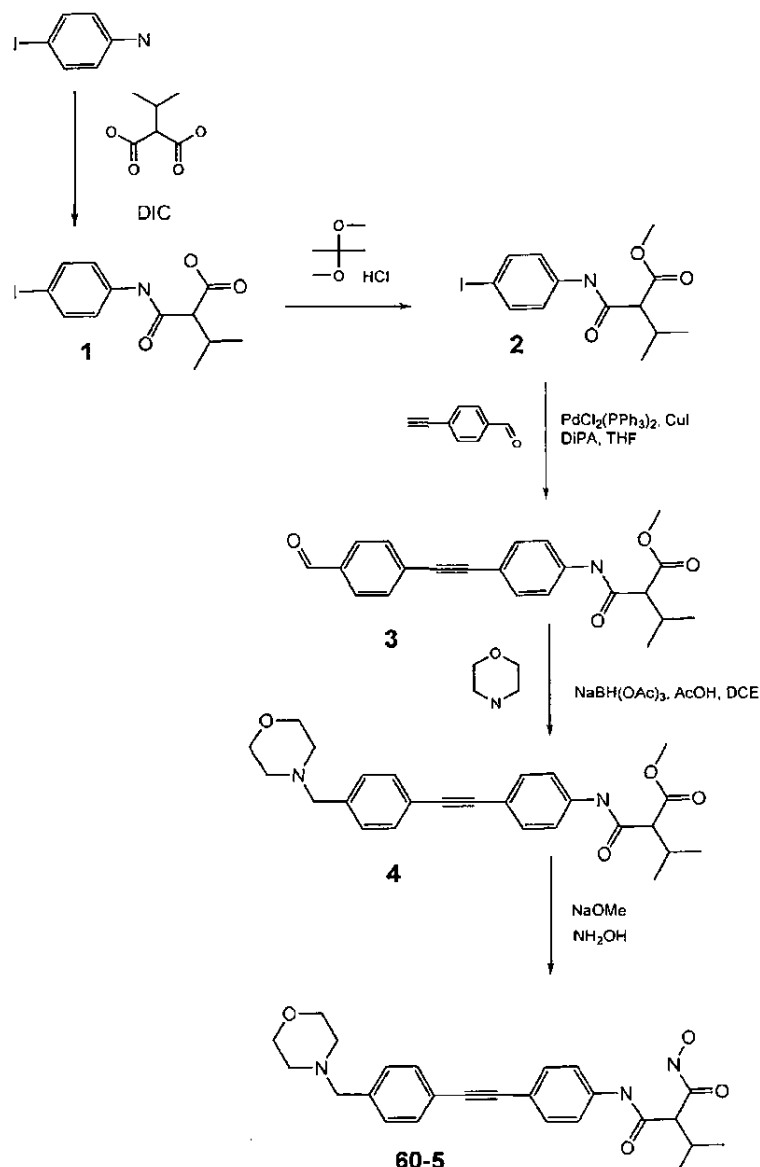
El compuesto (4) (1,42 g) se calentó en ortoformiato de trietilo puro (18 ml) a 120 °C durante 24 h. El exceso de ortoformiato de trietilo se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar el compuesto (5) (0,48 g).

20 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(7-((4-(morfolinometil)fenil)etnil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)propanoato de (S)-metilo (7)

Se añadieron CuI (15 mg) y PdCl₂(PPh₃)₂ (21 mg) a una solución en THF desgasificado (10 ml) de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(7-yodo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)propanoato de (S)-metilo (5) (0,48 g, 1,01 mmol), diisopropil amina (2 ml) y 4-(4-etnilbencil)morfolina (6) (0,21 g, 1,05 mmol) y se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto (7) (0,521 g).

(S)-3-amino-N-hidroxi-2-(7-((4-(morfolinometil)fenil)etil)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)propanamida (59-8)

A una solución agitada del compuesto (7) (0,18 g, 0,338 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (118 mg, 1,69 mmol) en metanol (10 ml), KOH (113 mg, 2 mmol) se le añadió y se agitó durante 30 min. El exceso de disolvente se retiró y el producto en bruto se acidificó con AcOH diluido (10 %), se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), se secó y se concentró. Después de la desprotección del grupo BOC usando gas HCl en acetato de etilo, el producto en bruto se purificó usando HPLC para dar el compuesto (59-8). $[M+H^+] = 448$

Ejemplo 60 (Ejemplo de referencia)**N-Hidroxi-2-isopropil-N'-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-fenil]-malonamida****10 Síntesis de ácido 2-(4-yodo-fenilcarbamoil)-3-metil-butírico (1)**

Una solución de ácido isopropilmalónico (613 mg, 4,2 mmol) y DIC (330 μl , 2,1 mmol) en cloroformo (2 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición de 4-yodoanilina (438 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h más y se diluyó con EtOAc (150 ml). La solución se extrajo con agua (30 ml x 2) y salmuera (30 ml) y se secó sobre MgSO_4 (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una unidad CombiFlash® Companion equipada con una columna ultrarrápida RediSep® (fase normal, gel de sílice con tamaño de partículas promedio de 35-60 micrómetros, 80 g, Teledyne Isco); caudal = 60 ml/min; volumen de inyección 2,5 ml; fase móvil A: DCM; fase móvil B: MeOH; gradiente B al 0-60 % en 60 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para obtener el producto diana (1) (89 mg, 13%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS $[M+H]$ 348,1 ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3+\text{H}$, requiere 348,16).

Síntesis de éster metílico del ácido 2-(4-yodo-fenilcarbamoil)-3-metil-butírico (2)

Una solución del compuesto (1) (89 g, 0,26 mmol) y HCl (conc., 500 µl) en 2,2-dimetoxipropano (2,0 ml, 16 mmol) se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en i-PrOH (10 ml) y se evaporó al vacío. El procedimiento mencionado anteriormente se repitió dos veces. El residuo se trituró con éter, se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío durante una noche para obtener la sal hidroclicórica del producto diana (2) (84 mg, 99%) en forma de un sólido amorfo de color blanco. LC-MS [M+H] 361,9 (C₁₃H₁₆INO₃+H, requiere 362,19).

Síntesis de éster metílico del ácido 2-[4-(4-formil-feniletinil)-fenilcarbamoil]-3-metil-butírico (3)

Una solución del compuesto (2) (84 mg, 0,23 mmol), 4-etinilbenzaldehído (36 mg, 0,28), Ph₃P (6 mg, 0,23 mmol) y di-isopropilamina (400 µl) en THF (anh., 800 µl) se purgó con nitrógeno seco durante 2 min seguido de la adición de una mezcla de PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg, 0,007 mmol) y CuI (3 mg, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se irradió en un horno microondas (potencia máx. 250W, 120 °C) durante 10 min y se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (80 ml) y se extrajo con NaHCO₃ ac. al 5 % (20 ml x 2) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anh. y se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche a temperatura ambiente para proporcionar el material diana (3) (82 mg, 99%) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS [M+H] 364,2 (C₂₂H₂₁NO₄+H, requiere 364,43).

Síntesis de éster metílico del ácido 3-metil-2-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-fenilcarbamoil]-butírico (4)

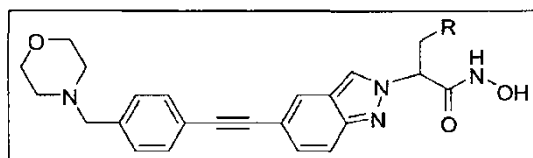
Una solución del compuesto (3) (82 mg, 0,23 mmol), AcOH (52 µl, 0,92 mmol) y morfolina (30 µl, 0,35 mmol) en DCE (1 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (98 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. al 5 % (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄ anh. y se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el material diana (4) (98 g, 98%) en forma de un sólido de color amarillento. LC-MS [M+H] 435,0 (C₂₆H₃₀N₂O₄+H, requiere 435,55).

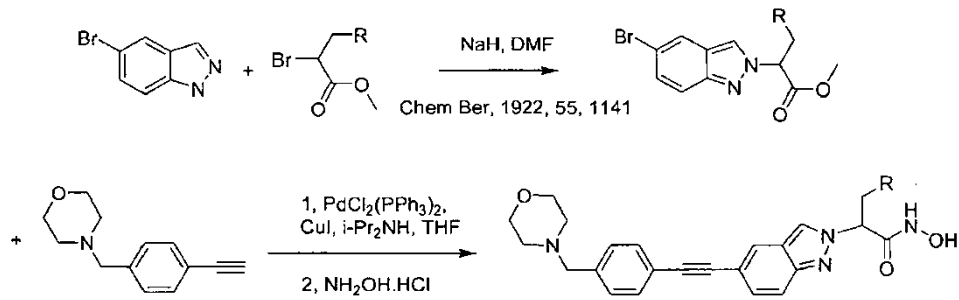
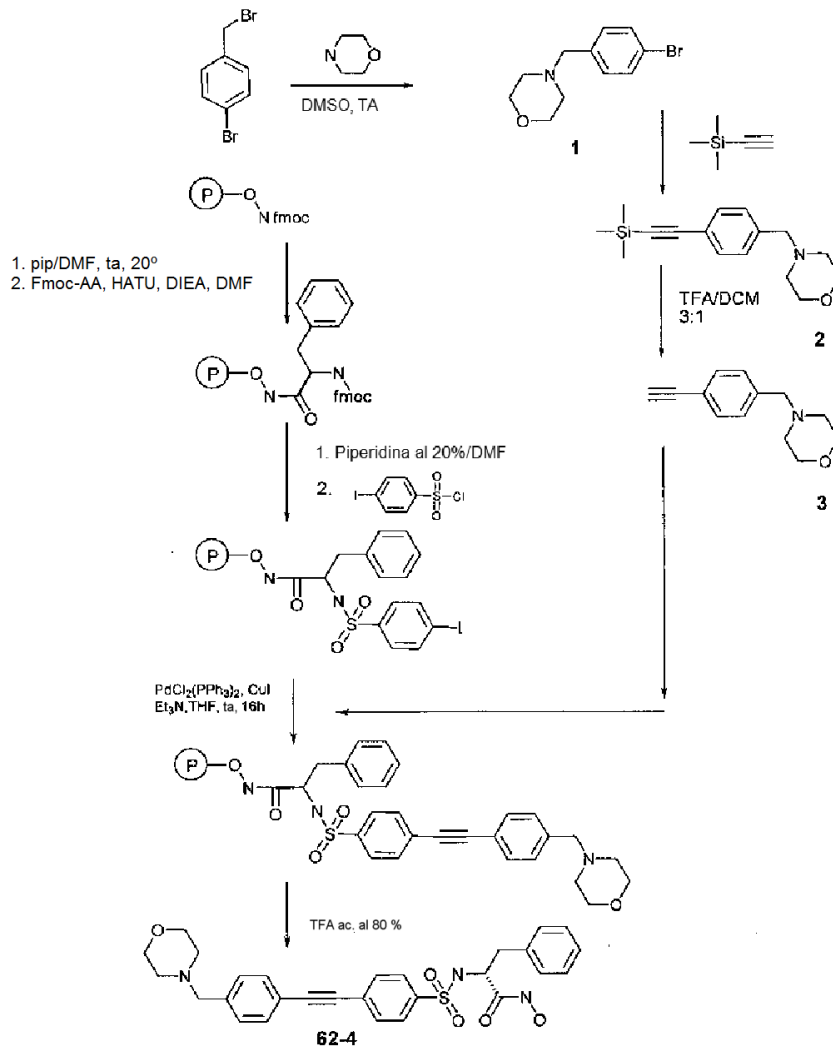
Síntesis de N-hidroxi-2-isopropil-N'-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-fenil]-malonamida (60-5)

Una solución de hidroclicloruro de hidroxilamina (97 mg, 1,38 mmol) en MeOH (anh., 2 ml) se enfrió a -5°C seguido de la adición de NaOMe al 25 %/MeOH (473 µl, 1,8 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 5 min más, se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota una solución del compuesto (4) (98 mg, 0,23 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) durante el periodo de 5 min. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. Se controló que la reacción se había completado por LC-MS. Después de que se completara, la mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~7 y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (600 µl) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacética del producto diana (60-5) (12 mg, 9,4%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 436,0 (C₂₅H₂₉N₃O₄+H, requiere 436,54).

Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
(60-5)	0,23	12	9,4	99,8	436,0	3,31

* - [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1 %/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 9,6 min, detección 254 nm]

Ejemplo 61 (Ejemplo de referencia)

**Ejemplo 62 (Ejemplo de referencia)****Síntesis de (R)-N-Hidroxi-2-[4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil-etinil)-bencenosulfonilamino]-3-fenilpropionamida****5 Síntesis de 4-(4-bromo-bencil)-morfolina (1)**

A una solución de morfolina (2,61 ml, 30 mmol) en DMSO (25 ml) se le añadió bromuro de 4-bromobencilo (2,5 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y se extrajo con NaHCO3 ac. al 5 % (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO4 anh. y se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche a temperatura ambiente para proporcionar el material diana (1) (2,27 g, 87%) en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis de 4-(4-trimetilsilaniletinil-bencil)-morfolina (2)

A una solución del compuesto (1) (2,27 g, 8,9 mmol), etiniltrimetilsilano (1,0 g, 10 mmol), PPh₃ (262 mg, 1 mmol) y dipropilamina (5 ml, 36,5 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió una mezcla de PdCl₂(PPh₃)₂ (130 mg, 0,18 mmol) y CuI (100 mg, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se irradió en un horno microondas (potencia máx. 250W, 120 °C) durante 25 min y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. al 5 % (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO₄ (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para producir el material diana (2) (2,36 g, 97%) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS [M+H] 274,1 (C₁₆H₂₃NOSi+H, requiere 274,46).

4-(4-Etinil-bencil)-morfolina (3)

A una solución del compuesto (2) (2,36 g, 8,6 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (10 ml, 135 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (15 ml) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Nanosyn-Pack Microsorb 100-10 C-18 (50 x 300 mm); caudal = 50 ml/min; volumen de inyección 18 ml; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; gradiente de elución de 5 % de B a 20 % de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en éter (100 ml) y se lavó con NaOH ac. 1 M (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para producir el material diana (3) (687 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS [M+H] 202,4 (C₁₃H₁₅NO+H, requiere 202,28).

Síntesis de (R)-N-Hidroxi-2-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-bencenosulfonil amino]-3-fenil-propionamida (62-4)

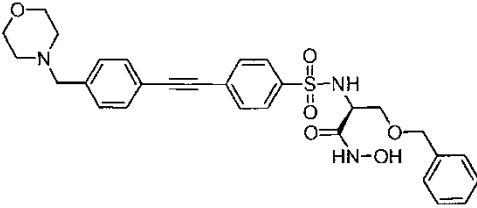
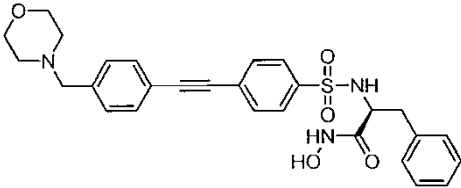
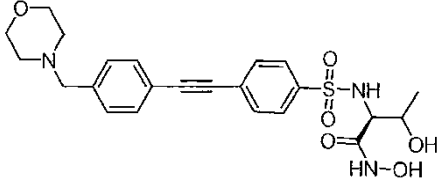
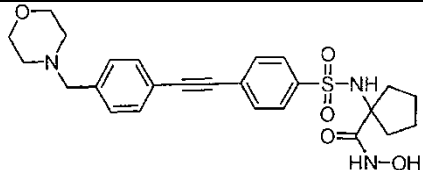
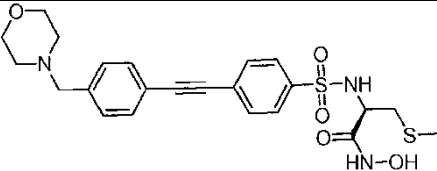
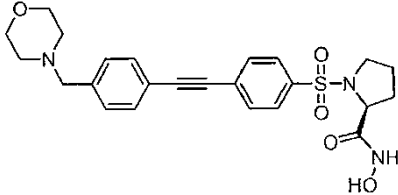
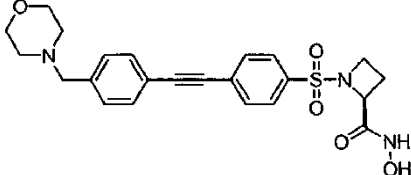
Se puso resina de 2-clorotritil-N-Fmoc-hidroxilamina (50 mg, 0,03 mmol) en una jeringa de plástico de 3 cc equipada con émbolo y frita plástica. La resina se hinchó en DCM (2 ml) a temperatura ambiente durante 10 min. El DCM se descargó seguido de tratamiento con piperidina al 20 %/DMF (2 ml x 2 x 10 min). Los disolventes se descargaron y la resina se lavó con DCM (2 ml x 6 x 5 min) seguido de la adición de una mezcla de Fmoc-D-Phe-OH (47 mg, 0,12 mmol), HATU (46 mg, 0,12 mmol) y DIEA (42 µl, 0,24 mmol) en DMF (500 µl). La jeringa se agitó a 85 rpm en un agitador orbital a temperatura ambiente durante una noche. La solución se descargó y la resina se lavó con DMF (2 ml x 6 x 5 min) seguido de tratamiento con piperidina al 20 %/DMF (2 ml x 2 x 10 min). Los disolventes se descargaron y la resina se lavó con DCM (2 ml x 6 x 5 min) seguido de la adición de una mezcla del compuesto (3) (48 mg, 0,24 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (20 mg, 0,03 mmol), CuI (10 mg, 0,05 mmol) y di-propilamina (200 µl) en DMF (400 µl). La jeringa se agitó a 85 rpm en un agitador orbital a temperatura ambiente durante una noche. La solución se descargó y la resina se lavó con DMF (3 ml x 4 x 5 min) y DCM (3 ml x 4 x 5 min) seguido de la adición de TFA ac. al 80 % (2 ml). La jeringa se agitó a 85 rpm en un agitador orbital a temperatura ambiente durante 3 min. La solución se recogió y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (500 µl) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacética del producto diana (62-4) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 520,5 (C₂₈H₂₉N₃O₅S+H requiere 520,63).

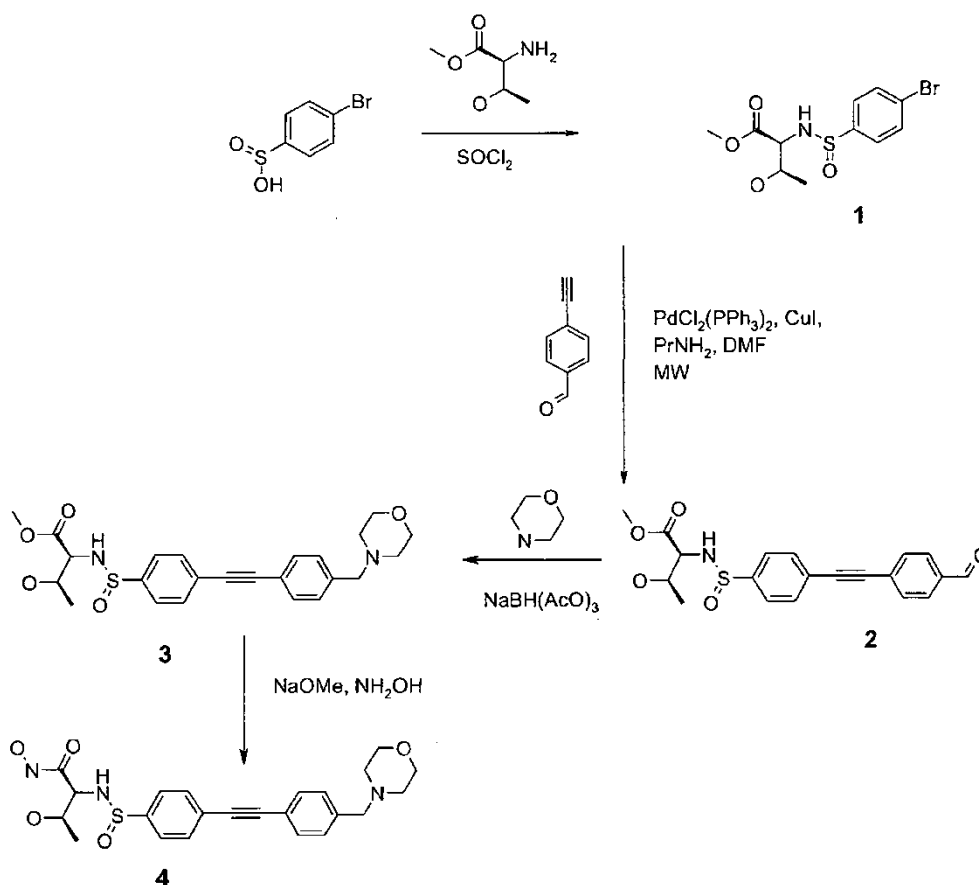
Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
(62-4)	0,03	4,04	21	100	520,5	3,70

* - [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1 %/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 9,5 min, detección 254 nm]

40

Los siguientes compuestos se sintetizaron como se describe en este Ejemplo.

Compuesto n.º	Estructura	[M+H]
(62-5)		550
(62-6)		520
(62-7)		474
(62-8)		484
(62-9)		490
(62-10)		470
(62-11)		456

Ejemplo 63 (Ejemplo de referencia)**(2S,3R)-3,N-Dihidroxi-2-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-bencenosulfonilamino]-butiramida****Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-(4-bromo-bencenosulfonilamino)-3-hidroxi-butírico (1)**

- 5 Una solución de sal sódica del ácido 4-bromobenzenosulfónico dihidrato (250 mg, 0,9 mmol) en SOCl_2 (3 ml, 41,1 mmol) se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (8 ml) y se combinó con hidrocloreto de H-Thr-OMe (253 mg, 1,5 mmol) seguido de la adición gota a gota de DIEA (500 μl , 3,0 mmol) durante el periodo de 5 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora más, la mezcla de reacción se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una unidad CombiFlash® Companion equipada con columna ultrarrápida RediSep® (fase normal, gel de sílice con tamaño de partículas promedio de 35-60 micrómetros, 4 g, Teledyne Isco); caudal = 18 ml/min; volumen de inyección 10 ml; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOAc; gradiente B al 0-100 % en 40 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el producto diana (1) (100 mg, 33%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 337,8 ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4\text{S} + \text{H}$, requiere 337,22).

15 Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-[4-(4-Formil-feniletinil)-bencenosulfonilamino]-3-hidroxi-butírico (2)

- 20 Una solución del compuesto (1) (100 mg, 0,30 mmol), 4-etinilbenzaldehído (43 mg, 0,32 mmol), Ph_3P (123 mg, 0,34) y di-propilamina (1 ml) en DMF (2 ml) se purgó durante 5 min con nitrógeno seco. Se añadieron catalizadores de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (30 mg, 0,043 mmol) y CuI (15 mg, 0,079 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a irradiación con microondas (potencia máx. 250W, 120 °C) durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se extrajo con agua (30 ml), H_2SO_4 ac. al 2% (30 ml), agua (30 ml x 2) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto diana (2) en forma de un sólido amorfo de color parduzco. LC-MS [M+H] 385,6 ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S} + \text{H}$, requiere 386,45). El compuesto (2) se usó tal cual para la siguiente transformación.

25 Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-bencenosulfonilamino]-butírico (3)

Una solución del compuesto (2) (0,30 mmol) y morfolina (52 μl , 0,6 mmol) en cloroformo (10 ml) se trató con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (100 mg, 0,47 mmol) durante 5 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se interrumpió con NaHCO_3 ac. al 5 % (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre

5 Na_2SO_4 anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una unidad CombiFlash® Companion equipada con una columna ultrarrápida RediSep® (fase normal, gel de sílice con tamaño de partículas promedio de 35-60 micrómetros, 12 g, Teledyne Isco); caudal = 30 ml/min; volumen de inyección 3 ml; fase móvil A: DCM; fase móvil B: MeOH; gradiente B al 0-5 % en 15 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el producto diana (3) (92 mg, 33%) en forma de un aceite incoloro. LC-MS [M+H] 457,3 ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}$, requiere 457,58).

Síntesis de (2S,3R)-3,N-dihidroxi-2-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-bencenosulfinilamino]-butiramida (4)

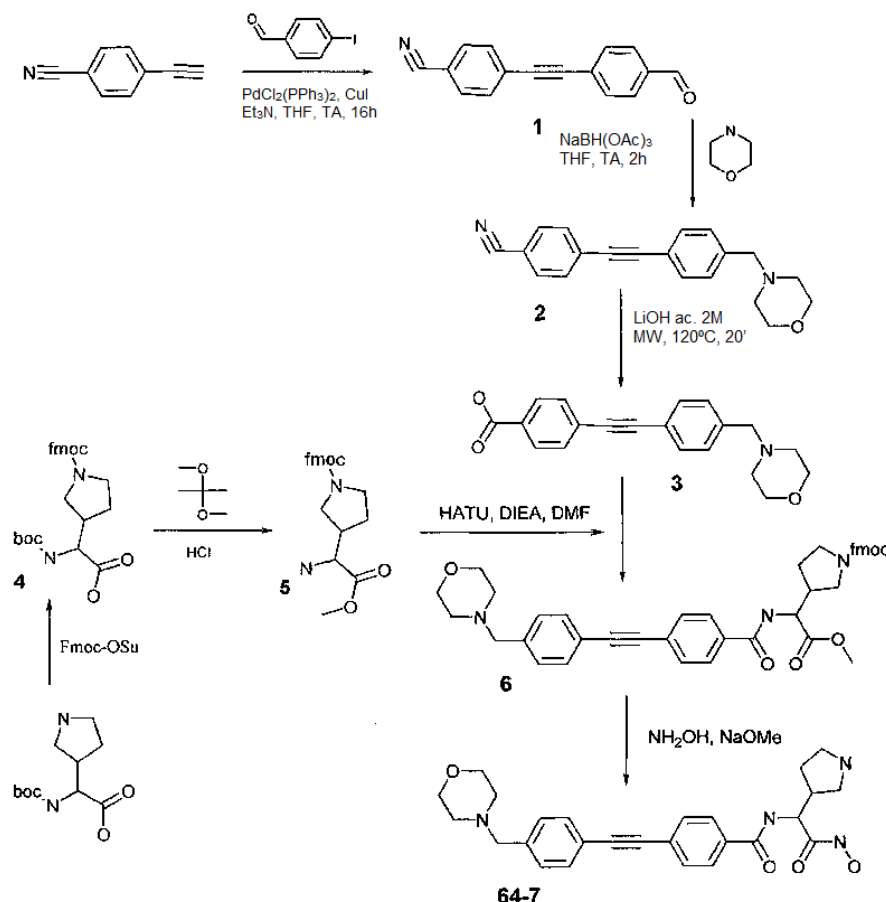
10 Una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina (84 mg, 1,2 mmol) en MeOH (anh., 2 ml) se enfrió a -5°C seguido de la adición de NaOMe al 25 %/MeOH (411 μl , 3,15 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 5 min más, se enfrió a -20°C y se añadió gota a gota una solución del compuesto (3) (92 mg, 0,20 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) durante el periodo de 5 min. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. Se controló que la reacción se había completado por LC-MS. Después de
15 que se completara, la mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~ 7 y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (800 μl) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se neutralizaron con NaOH ac. 1 N. Los extractos orgánicos se evaporaron al vacío. La capa de agua se extrajo con EtOAc (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se
20 secó al vacío durante una noche para proporcionar la base libre del producto diana (4) (4 mg, 4,4%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 458,1 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}+\text{H}$, requiere 458,56).

Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
(4)	0,2	4	4,4	98,5	475,1	2,96

* - [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1%/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 9,5 min, detección 254 nm

Ejemplo 64 (Ejemplo de referencia)

N-(Hidroxicarbamoil-pirrolidin-3-il-metil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida



Síntesis de 4-(4-formil-feniletinil)-benzonitrilo (1)

5 A una solución de 4-etinilbenzonitrilo (2,27 g, 17,9 mmol), 4-yodobenzaldehído (5,40 g, 23,3) y trietilamina (7,0 ml, 2,3 mmol) en THF (anh., 360 ml) se le añadió una mezcla de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (400 mg, 0,6 mmol) y CuI (216 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y se extrajo con NaHCO_3 ac. al 5 % (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche a temperatura ambiente para proporcionar el material diana (1) (3,75 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Síntesis de 4-(4-morfolin-4-ilmetilfeniletinil)-benzonitrilo (2)

10 A una solución del compuesto (1) (2,0 g, 8,6 mmol) y morfolina (1,08 ml, 12,4 mmol) en cloroformo (30 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,80 g, 13,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NaHCO_3 ac. al 5 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el material diana (2) (2,65 g, 97%) en forma de un sólido de color blanquecino.
 15 LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 303,2 ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$, requiere 303,39).

Síntesis de ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoico (3)

20 Una mezcla del compuesto (2) (2,65 g, 8,8 mmol) y LiOH ac. 2 M (22 ml, 44 mmol) en dioxano (20 ml) se irradió en un horno microondas (potencia máx. 250W, 130 °C) durante 45 min y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa de agua se acidificó con HCl 1 M a $\text{pH} \sim 3$ y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO_4 (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para producir la sal hidroclicórica del material diana (3) (2,23 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillento. LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 322,1 ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3+\text{H}$, requiere 322,39).

Síntesis de 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino-carboxi-metil)-pirrolidin-1-carboxílico (4)

25 A una solución de ácido Boc-DL-pirrolidin-3-il-acético (2,0 g, 8,6 mmol) en agua (2 ml) se le añadió una solución de Fmoc-OSu (621 mg, 1,84 mmol) en ACN (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente.

La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml x 2) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el material diana (4) (500 mg, 58%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 467,2 (C₂₆H₃₀N₂O₆+H, requiere 467,55).

5 Síntesis de 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido 3-(amino-metoxicarbonil-metil)-pirrolidin-1-carboxílico (5)

Una solución del compuesto (4) (500 mg, 1,07 mmol) y HCl (conc., 100 µl) en 2,2-dimetoxipropano (3 ml, 24 mmol) se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (1 ml) y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una unidad CombiFlash® Companion equipada con una columna ultrarrápida RediSep® (fase normal, gel de sílice con tamaño de partículas promedio de 35-60 micrómetros, 12 g, Teledyne Isco); caudal = 30 ml/min; volumen de inyección 1,5 ml; fase móvil A: DCM; fase móvil B: MeOH; gradiente B al 0-30 % en 43 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con éter, se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío durante una noche para obtener la sal hidroclicida del producto diana (5) (300 mg, 67%) en forma de un polvo de color blanquecino. LC-MS [M+H] 381,1 (C₂₂H₂₄N₂O₄+H, requiere 381,46).

15 Síntesis de 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido 3-{metoxicarbonil-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)benzoil-amino]-metil}-pirrolidin-1-carboxílico (6)

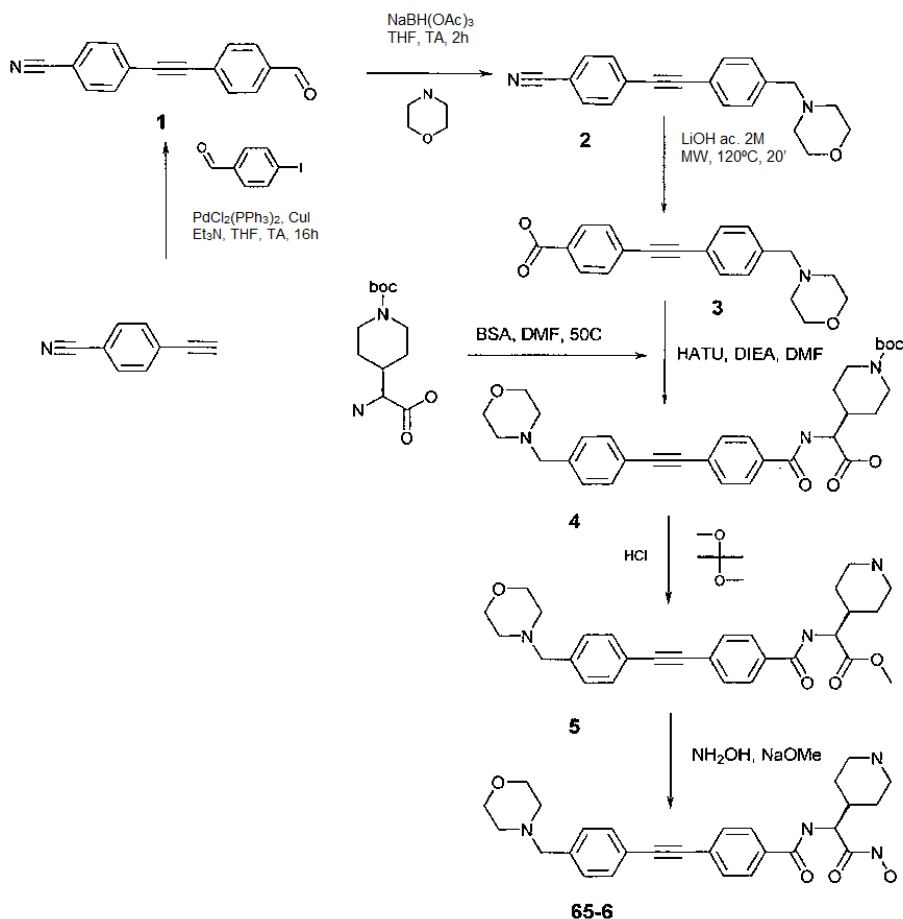
Una solución del hidroclicuro del compuesto (3) (110 mg, 0,34 mmol), HATU (136 mg, 0,36 mmol) y DIEA (330 µl, 1,9 mmol) en DMF (1,5 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición del hidroclicuro del compuesto 5 (150 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con EtOAc (80 ml) y se extrajo con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anh., se evaporó al vacío y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el producto diana (6) (228 mg, 99%) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS [M+H] 684,6 (C₄₂H₄₁N₃O₆+H, requiere 684,82).

Síntesis de N-(hidroxicarbamoil-pirrolidin-3-il-metil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida (64-7)

Una solución de hidroclicuro de hidroxilamina (140 mg, 0,33 mmol) en MeOH (anh., 2 ml) se enfrió a -5°C seguido de la adición de NaOMe al 25 %/MeOH (678 µl, 2,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 5 min más, se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota una solución del compuesto (6) (228 mg, 0,33 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) durante el periodo de 5 min. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. Se controló que la reacción se había completado por LC-MS. Después de que se completara, la mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~7 y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (600 µl) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal di-trifluoroacética del producto diana (64-7) (4,8 mg, 2,1%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 463,2 (C₂₆H₃₀N₄O₄+H, requiere 463,56).

Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
(64-7)	0,33	4,8	2,1	97,4	463,2	2,31

* - [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1 %/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 9,6 min, detección 254 nm]

Ejemplo 65 (Ejemplo de referencia)**N-((S)-Hidroxicarbamoil-piperidin-4-il-metil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida****Síntesis de 4-(4-formil-feniletinil)-benzonitrilo (1)**

- 5 A una solución de 4-etinilbenzonitrilo (2,27 g, 17,9 mmol), 4-yodobenzaldehído (5,40 g, 23,3) y trietilamina (7,0 ml, 2,3 mmol) en THF (anh., 360 ml) se le añadió una mezcla de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (400 mg, 0,6 mmol) y CuI (216 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y se extrajo con NaHCO_3 ac. al 5 % (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche a temperatura ambiente para proporcionar el material diana (1) (3,75 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Síntesis de 4-(4-morfolin-4-ilmetilfeniletinil)-benzonitrilo (2)

- 15 A una solución del compuesto (1) (2,0 g, 8,6 mmol) y morfolina (1,08 ml, 12,4 mmol) en cloroformo (30 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,80 g, 13,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NaHCO_3 ac. al 5 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el material diana (2) (2,65 g, 97%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 303,2 ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$, requiere 303,39).

Síntesis de ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoico (3)

- 20 Una mezcla del compuesto (2) (2,65 g, 8,8 mmol) y LiOH ac. 2 M (22 ml, 44 mmol) en dioxano (20 ml) se irradió en un horno microondas (potencia máx. 250W, 130°C) durante 45 min y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa de agua se acidificó con HCl 1 M a $\text{pH}\sim 3$ y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO_4 (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para producir la sal hidroclicórica del material diana (3) (2,23 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillento. LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 322,1 ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3+\text{H}$, requiere 322,39).

Síntesis de éster terc-butílico del ácido 4-((S)-carboxi-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoilamino]-metil)-piperidin-1-carboxílico (4)

Una solución del compuesto (3) (110 mg, 0,31 mmol), HATU (136 mg, 0,36 mmol) y DIEA (330 µl, 1,9 mmol) en DMF (1,5 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 min. Una mezcla de H-Gly[4-Pip(Boc)]-OH (150 mg, 0,36 mmol) y BSA (170 µl, 0,7 mmol) en dioxano (1,5 ml) se agitó a 100 °C durante 10 min y se enfrió a temperatura ambiente. Las mezclas de reacción se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche seguido de dilución con EtOAc (100 ml). La solución se extrajo con agua (20 ml), H₂SO₄ ac. al 2 % (20 ml), agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto diana (4) (172 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS [M+H] 562,2 (C₃₂H₃₉N₃O₆+H, requiere 562,69).

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoilamino]-1-piperidin-4-il-acético (5)

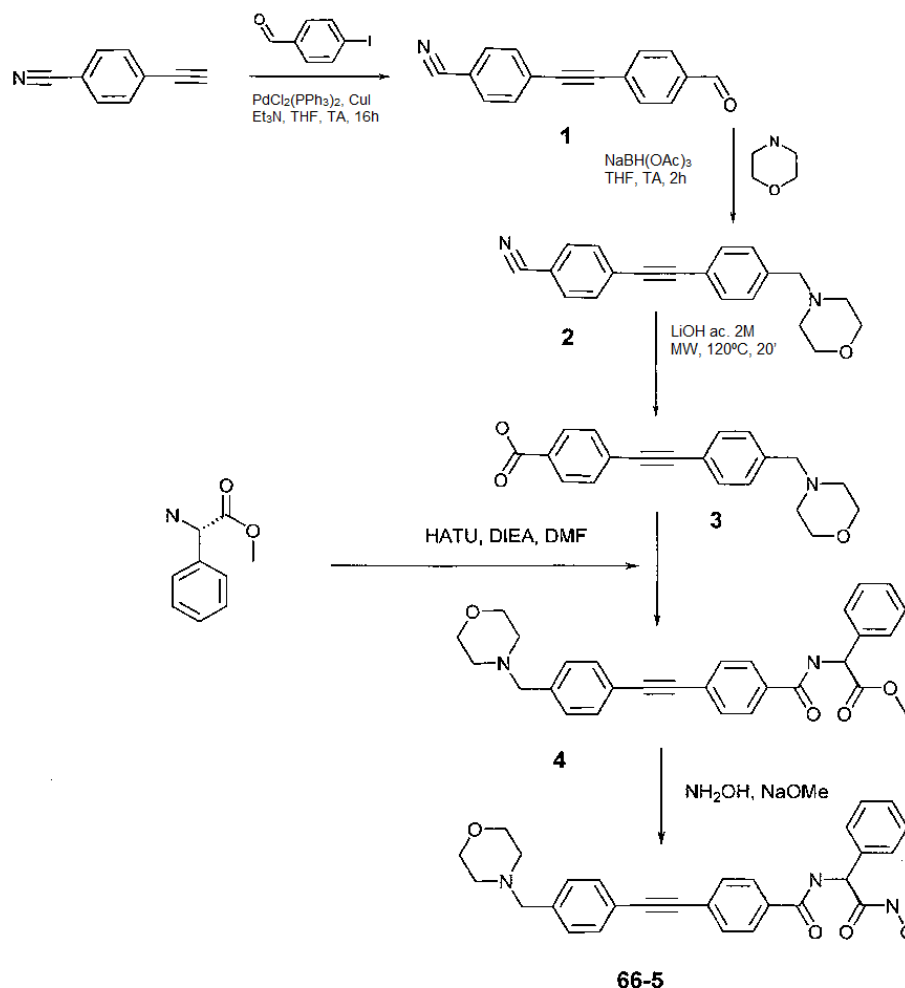
Una solución del compuesto (4) (172 mg, 0,31 mmol) y HCl (conc., 1 ml) en 2,2-dimetoxipropano (5 ml, 40 mmol) se mantuvo a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (1 ml) y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una unidad CombiFlash® Companion equipada con una columna ultrarrápida RediSep® (fase normal, gel de sílice con tamaño de partículas promedio de 35-60 micrómetros, 4 g, Teledyne Isco); caudal = 18 ml/min; volumen de inyección 1,5 ml; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOAc; gradiente B al 0-20 % en 30 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para obtener la sal hidroclicórica del producto diana (5) (44 mg, 91 %) en forma de un polvo de color blanquecino. LC-MS [M+H] 476,4 (C₂₈H₃₃N₃O₄+H, requiere 476,60).

Síntesis de N-((S)-hidroxicarbamoil-piperidin-4-il-metil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida (65-6)

Una solución de hidroclicoruro de hidroxilamina (118 mg, 0,28 mmol) en MeOH (anh., 2 ml) se enfrió a -5°C seguido de la adición de NaOMe al 25 %/MeOH (575 µl, 2,52 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 5 min más, se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota una solución del compuesto (5) (144 mg, 0,28 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) durante el periodo de 5 min. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. Se controló que la reacción se había completado por LC-MS. Después de que se completara, la mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~7 y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (600 µl) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal di-trifluoroacética del producto diana (65-6) (11,1 mg, 5,6%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 477,5 (C₂₆H₃₀N₄O₄+H, requiere 463,56).

Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
(65-6)	0,28	11,1	5,6	99,5	477,5	2,36

* - [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1%/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 9,6 min, detección 254 nm]

Ejemplo 66 (Ejemplo de referencia)**N-((S)-Hidroxicarbamoil-fenil-metil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida****Síntesis de 4-(4-formil-feniletinil)-benzonitrilo (1)**

- 5 A una solución de 4-etinilbenzonitrilo (2,27 g, 17,9 mmol), 4-yodobenzaldehído (5,40 g, 23,3) y trietilamina (7,0 ml, 2,3 mmol) en THF (anh., 360 ml) se le añadió una mezcla de PdCl₂(PPh₃)₂ (400 mg, 0,6 mmol) y CuI (216 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y se extrajo con NaHCO₃ ac. al 5 % (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche a temperatura ambiente para proporcionar el material diana (1) (3,75 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 10

Síntesis de 4-(4-morfolin-4-ilmetilfeniletinil)-benzonitrilo (2)

- A una solución del compuesto (1) (2,0 g, 8,6 mmol) y morfolina (1,08 ml, 12,4 mmol) en cloroformo (30 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,80 g, 13,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. al 5 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el material diana (2) (2,65 g, 97%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS [M+H]⁺ 303,2 (C₂₀H₁₈N₂O+H, requiere 303,39).
- 15

Síntesis de ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoico (3)

- Una mezcla del compuesto (2) (2,65 g, 8,8 mmol) y LiOH ac. 2 M (22 ml, 44 mmol) en dioxano (20 ml) se irradió en un horno microondas (potencia máx. 250W, 130 °C) durante 45 min y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa de agua se acidificó con HCl 1 M a pH~3 y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO₄ (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para
- 20

producir la sal hidroclicida del material diana (3) (2,23 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillento. LC-MS [M+H] 322,1 (C₂₀H₁₉NO₃+H, requiere 322,39).

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoilamino-1-fenil-acético (4)

5 Una solución del hidroclicuro del compuesto (3) (143 mg, 0,4 mmol), HATU (152 mg, 0,4 mmol) y DIEA (278 µl, 1,6 mmol) en DMF (1,5 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición de hidroclicuro de H-Phg-OMe (89 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con EtOAc (80 ml) y se extrajo con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anh., se evaporó al vacío y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el producto diana (4) (181 mg, 97%) en forma de un sólido amorfo de color pardo. LC-MS [M+H] 469,2 (C₂₉H₂₈N₂O₄+H, requiere 469,57).

10 Síntesis de N-((S)-hidroxicarbamoil-fenil-metil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida (66-5)

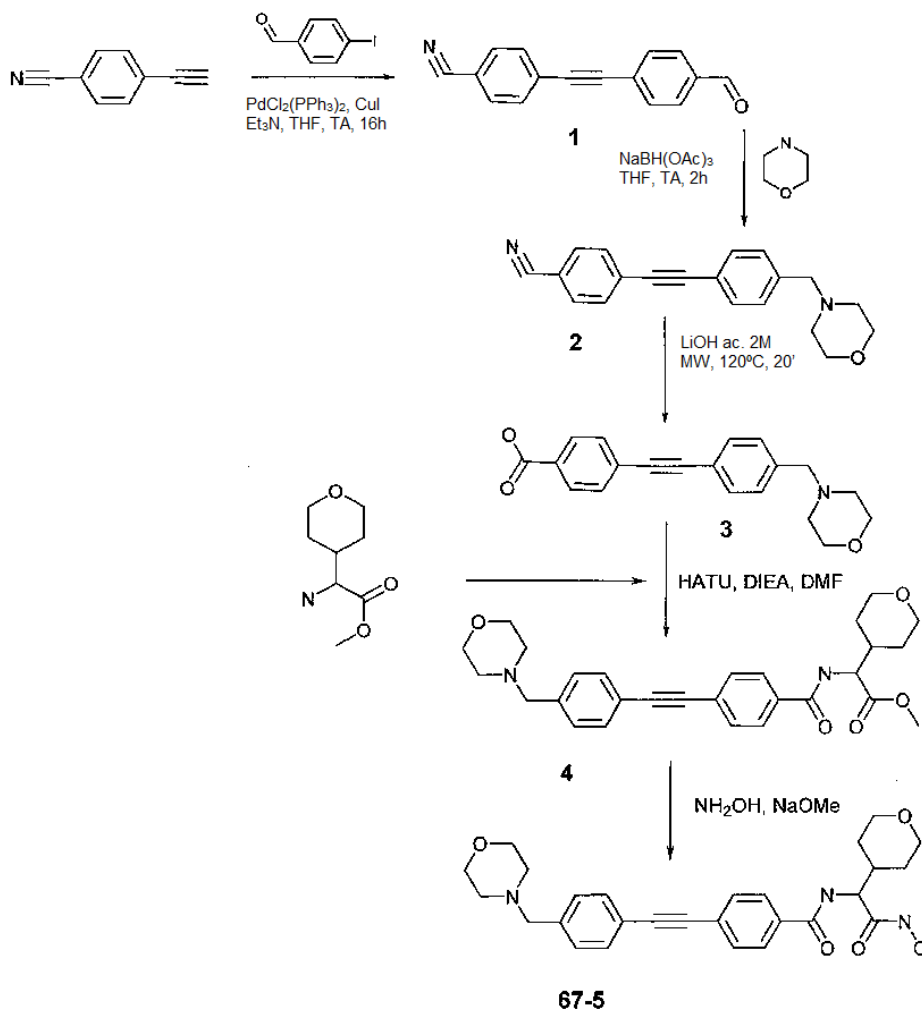
Una solución de hidroclicuro de hidroxilamina (168 mg, 2,4 mmol) en MeOH (anh., 2 ml) se enfrió a -5°C seguido de la adición de NaOMe al 25 %/MeOH (832 µl, 3,78 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 5 min más, se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota una solución del compuesto (4) (181 mg, 0,4 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) durante el periodo de 5 min. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. Se controló que la reacción se había completado por LC-MS. Después de que se completara, la mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~7 y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (600 µl) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacética del producto diana (66-5) (143 mg, 8,3%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 470,2 (C₂₈H₂₇N₃O₄+H, requiere 470,56).

Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
(66-5)	0,4	143	61	99,4	470,2	3,46

* - [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1%/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 9,6 min, detección 254 nm]

Los siguientes compuestos se sintetizaron como se describe en este Ejemplo.

Compuesto n.º	Estructura	[M+H]
(66-6)		

Ejemplo 67 (Ejemplo de referencia)**N-[Hidroxicarbamoil-(tetrahidro-piran-4-il)-metil]-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida****Síntesis de 4-(4-formil-feniletinil)-benzonitrilo (1)**

- 5 A una solución de 4-etinilbenzonitrilo (2,27 g, 17,9 mmol), 4-yodobenzaldehído (5,40 g, 23,3) y trietilamina (7,0 ml, 2,3 mmol) en THF (anh., 360 ml) se le añadió una mezcla de PdCl₂(PPh₃)₂ (400 mg, 0,6 mmol) y CuI (216 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y se extrajo con NaHCO₃ ac. al 5 % (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche a temperatura ambiente para proporcionar el material diana (1) (3,75 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Síntesis de 4-(4-morfolin-4-ilmetilfeniletinil)-benzonitrilo (2)

- 15 A una solución del compuesto (1) (2,0 g, 8,6 mmol) y morfolina (1,08 ml, 12,4 mmol) en cloroformo (30 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,80 g, 13,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. al 5 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el material diana (2) (2,65 g, 97%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS [M+H] 303,2 (C₂₀H₁₈N₂O+H, requiere 303,39).

Síntesis de ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoico (3)

- 20 Una mezcla del compuesto (2) (2,65 g, 8,8 mmol) y LiOH ac. 2 M (22 ml, 44 mmol) en dioxano (20 ml) se irradió en un horno microondas (potencia máx. 250W, 130 °C) durante 45 min y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa de agua se acidificó con HCl 1 M a pH~3 y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO₄ (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para

producir la sal hidroclicida del material diana (3) (2,23 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillento. LC-MS [M+H] 322,1 (C₂₀H₁₉NO₃+H, requiere 322,39).

Síntesis de éster metílico del ácido [4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoilamino]-(tetrahidropiran-4-il)-acético (4)

- 5 Una solución del compuesto (3) hidroclicuro (110 mg, 0,31 mmol), HATU (167 mg, 0,44 mmol) y DIEA (330 µl, 2,0 mmol) en DMF (3 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición de hidroclicuro de DL-(4-tetrahidropiranil)Ala-OMe (84 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se extrajo con agua (30 ml x 2) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anh., se evaporó al vacío y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el producto diana (4) (144 mg, 98%) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS [M+H] 477,2 (C₂₈H₃₂N₂O₅+H, requiere 477,59).

Síntesis de N-[hidroxicarbamoil-(tetrahidro-piran-4-il)-metil]-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida (67-5)

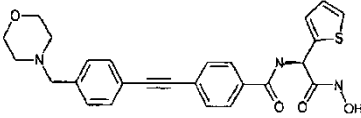
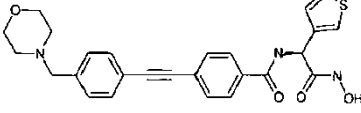
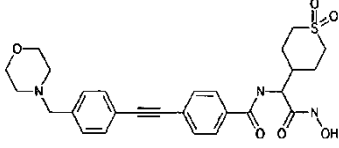
- 15 Una solución de hidroclicuro de hidroxilamina (126 mg, 1,8 mmol) en MeOH (anh., 2 ml) se enfrió a -5°C seguido de la adición de NaOMe al 25 %/MeOH (616 µl, 2,7 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 5 min más, se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota una solución del compuesto (4) (144 mg, 0,30 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) durante el periodo de 5 min. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. Se controló que la reacción se había completado por LC-MS. Después de que se completara, la mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~7 y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (600 µl) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacética del producto diana (67-5) (65,7 mg, 37%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 408,2 (C₂₇H₃₁N₃O₅+H, requiere 478,58).

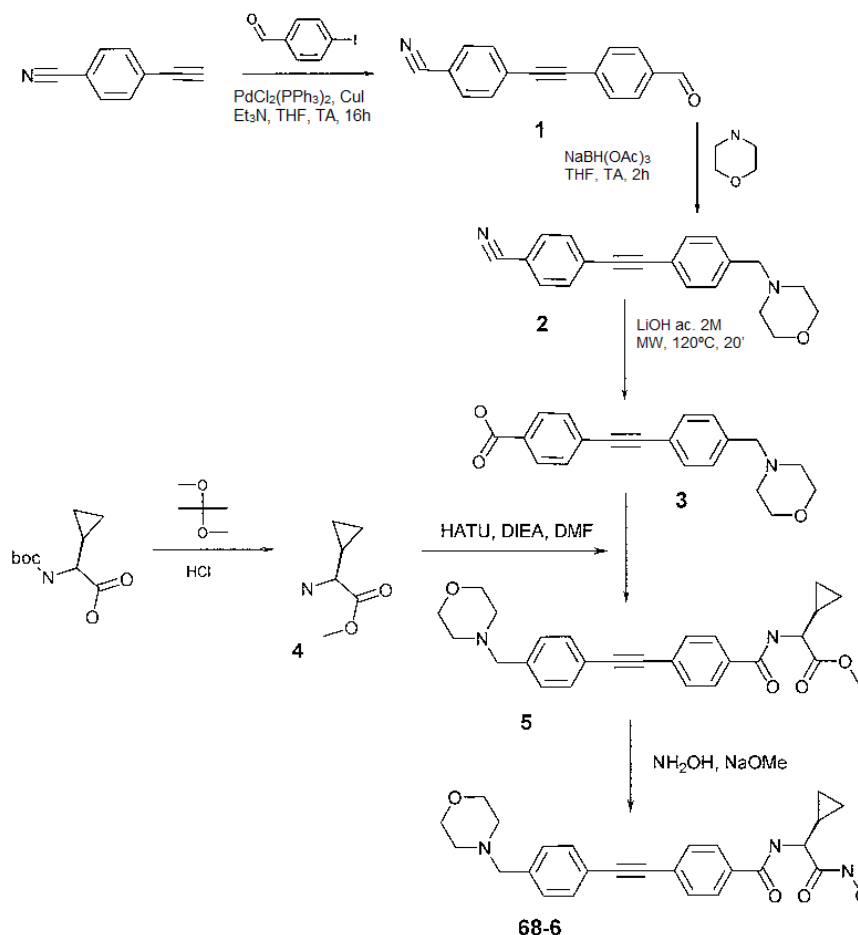
Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
(67-5)	0,30	65,7	37	99,9	478,3	2,85

* - [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1%/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 9,6 min, detección 254 nm]

25

Los siguientes compuestos se sintetizaron como se describe en este Ejemplo.

Compuesto n.º	Estructura	[M+H]
(67-7)		476,3
(67-8)		476,2
(67-9)		526,2

Ejemplo 68 (Ejemplo de referencia)**N-((S)-Ciclopropil-hidroxicarbamoil-metil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida****Síntesis de 4-(4-formil-feniletinil)-benzonitrilo (1)**

- 5 A una solución de 4-etinilbenzonitrilo (2,27 g, 17,9 mmol), 4-yodobenzaldehído (5,40 g, 23,3) y trietilamina (7,0 ml, 2,3 mmol) en THF (anh., 360 ml) se le añadió una mezcla de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (400 mg, 0,6 mmol) y CuI (216 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y se extrajo con NaHCO_3 ac. al 5 % (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche a temperatura ambiente para proporcionar el material diana (1) (3,75 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Síntesis de 4-(4-morfolin-4-ilmetilfeniletinil)-benzonitrilo (2)

- 15 A una solución del compuesto (1) (2,0 g, 8,6 mmol) y morfolina (1,08 ml, 12,4 mmol) en cloroformo (30 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,80 g, 13,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NaHCO_3 ac. al 5 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el material diana (2) (2,65 g, 97%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 303,2 ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$, requiere 303,39).

Síntesis de ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoico (3)

- 20 Una mezcla del compuesto (2) (2,65 g, 8,8 mmol) y LiOH ac. 2 M (22 ml, 44 mmol) en dioxano (20 ml) se irradió en un horno microondas (potencia máx. 250W, 130°C) durante 45 min y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa de agua se acidificó con HCl 1 M a $\text{pH}\sim 3$ y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO_4 (anh.). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para producir la sal hidroclicórica del material diana (3) (2,23 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillento. LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 322,1 ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3+\text{H}$, requiere 322,39).

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-amino-ciclopropil-acético (4)

Una solución de Boc-L-ciclopropilglicina (97 mg, 0,45 mmol) y HCl (conc., 500 μ l) en 2,2-dimetoxipropano (5 ml, 40 mmol) se mantuvo a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en i-PrOH (10 ml) y se evaporó al vacío. El procedimiento mencionado anteriormente se repitió dos veces. El residuo se trituró con éter, se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío durante una noche para obtener la sal hidroclicórica del producto diana (4) (73 mg, 98%) en forma de un polvo de color blanquecino. LC-MS [M+H] 130,0 (C₆H₁₁NO₂+H, requiere 130,17).

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-ciclopropil-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoilamino]-acético (5)

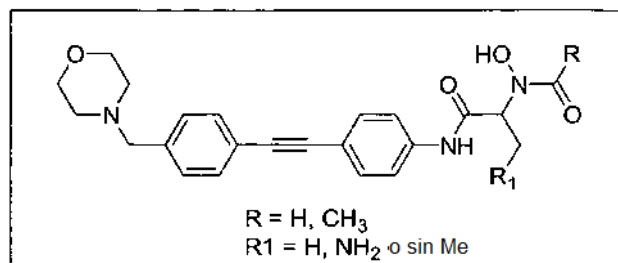
Una solución del hidroclicoruro del compuesto (3) (143 mg, 0,4 mmol), HATU (176 mg, 0,44 mmol) y DIEA (313 μ l, 1,8 mmol) en DMF (1 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición del hidroclicoruro del compuesto (4) (73 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con EtOAc (80 ml) y se extrajo con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anh. y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (1 ml) y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una unidad CombiFlash® Companion equipada con una columna ultrarrápida RediSep® (fase normal, gel de sílice con tamaño de partículas promedio de 35-60 micrómetros, 4g, Teledyne Isco); caudal = 18 ml/min; volumen de inyección 1,5 ml; fase móvil A: DCM; fase móvil B: MeOH; gradiente B al 0-30 % en 38 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para obtener el producto diana 5 (112 mg, 65 %) en forma de un polvo de color blanquecino. LC-MS [M+H] 433,2 (C₂₆H₂₈N₂O₄+H, requiere 433,53).

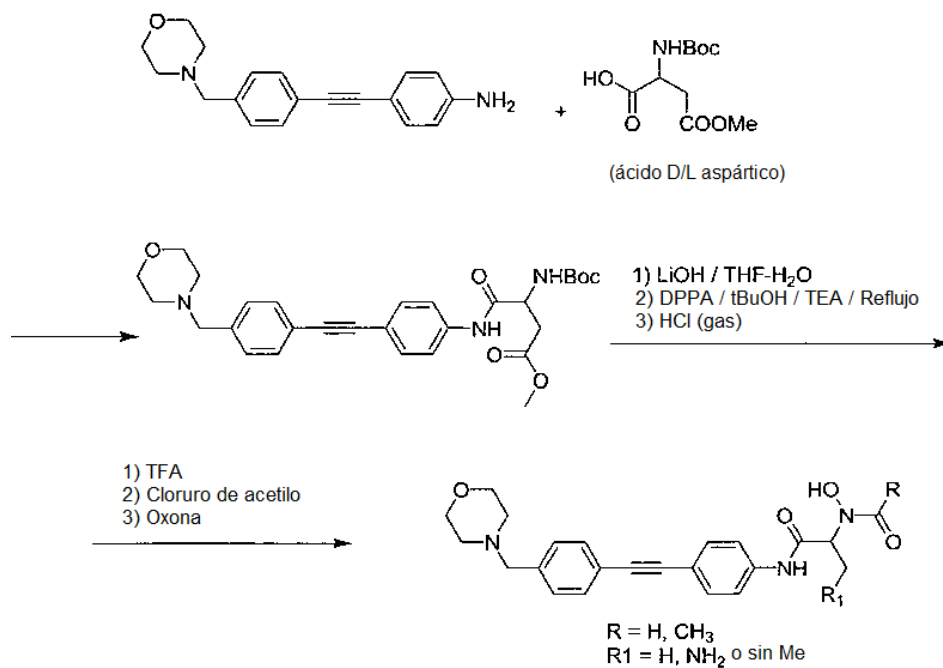
Síntesis de N-((S)-ciclopropil-hidroxicarbamoil-metil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida (68-6)

Una solución de hidroclicoruro de hidroxilamina (107 mg, 1,6 mmol) en MeOH (anh., 2 ml) se enfrió a -5°C seguido de la adición de NaOMe al 25 %/MeOH (534 μ l, 2,34 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 5 min más, se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota una solución del compuesto (5) (122 mg, 0,26 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) durante el periodo de 5 min. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. Se controló que la reacción se había completado por LC-MS. Después de que se completara, la mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~7 y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (600 μ l) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacética del producto diana (68-6) (39,5 mg, 28%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 434,3 (C₂₅H₂₇N₃O₄+H, requiere 434,52).

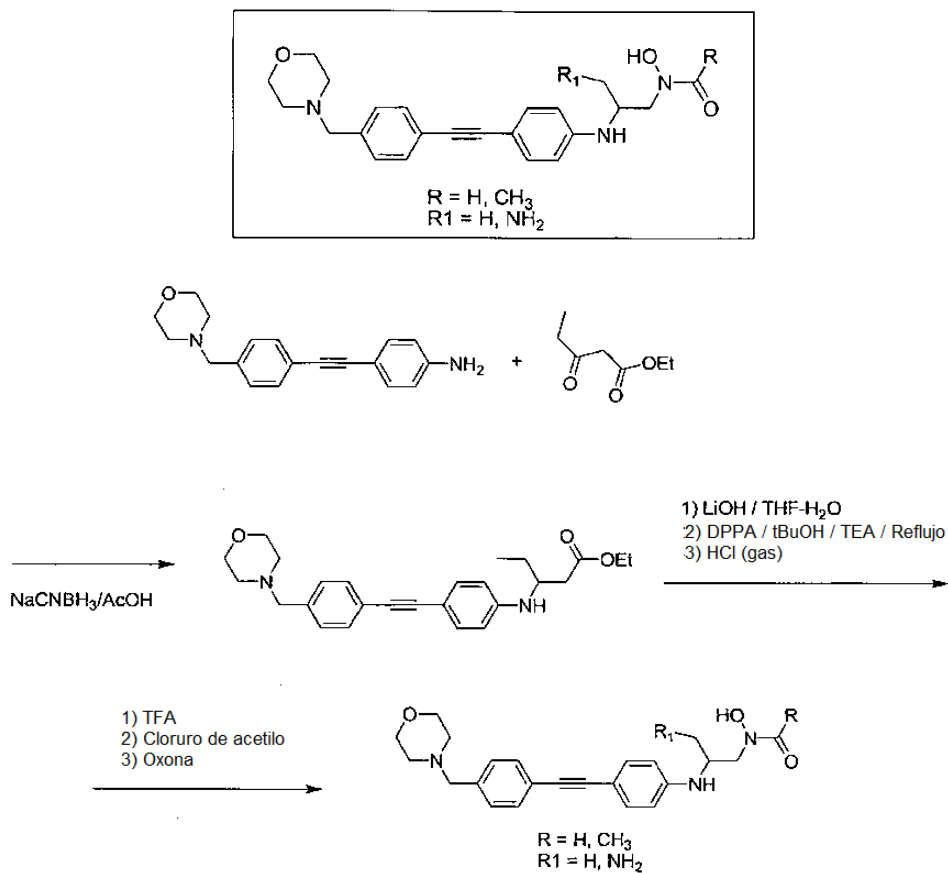
Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
(68-6)	0,26	39,5	28	100	434,3	2,98

* - [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1%/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 9,6 min, detección 254 nm]

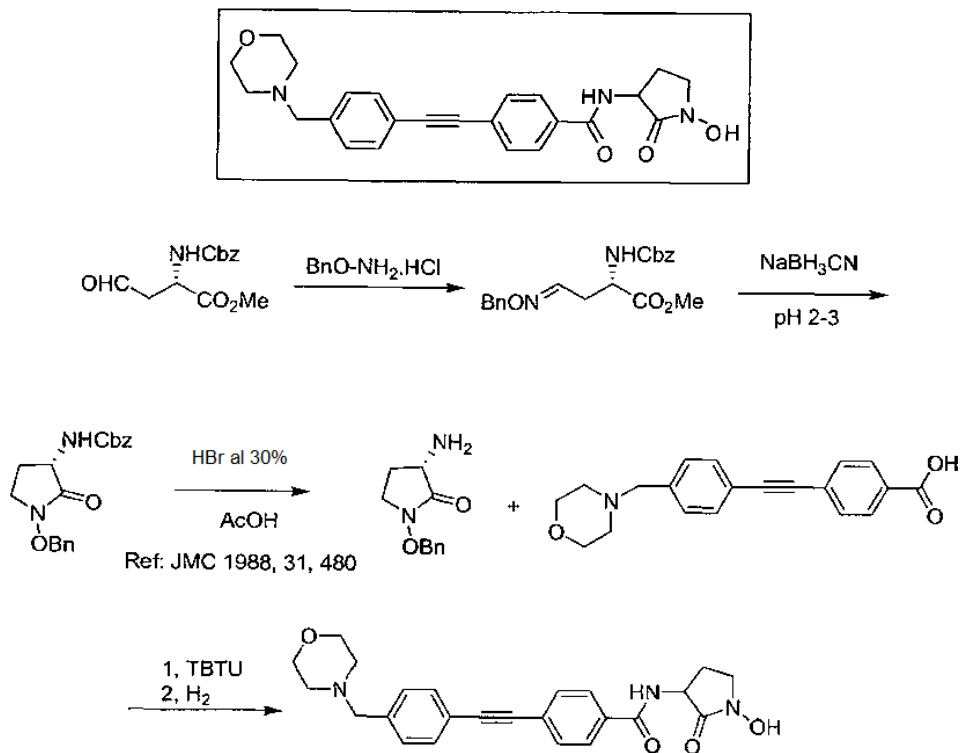
Ejemplo 69 (Ejemplo de referencia)



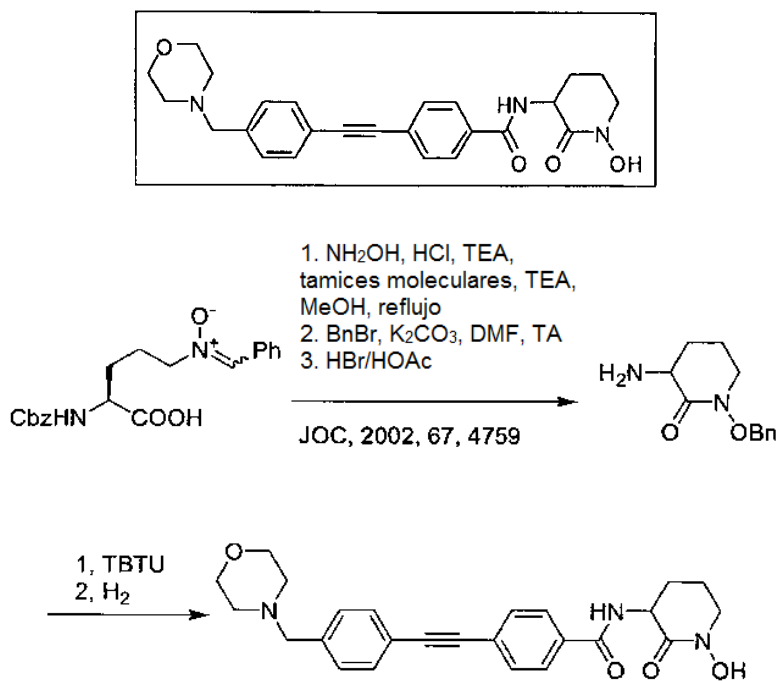
Ejemplo 70 (Ejemplo de referencia)



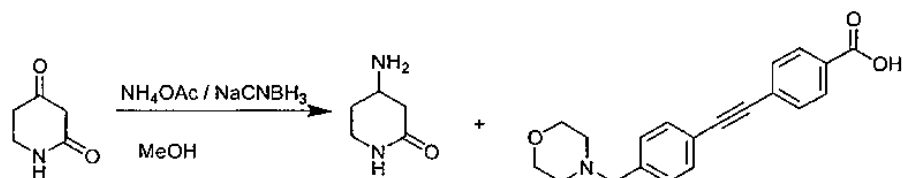
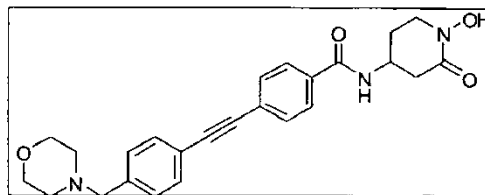
Ejemplo 71 (Ejemplo de referencia)



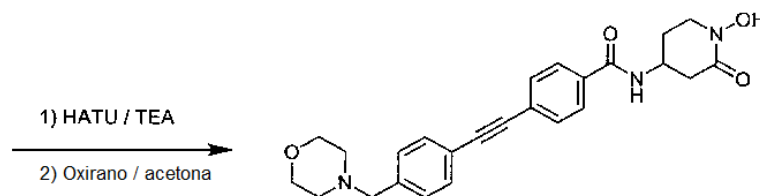
Ejemplo 72 (Ejemplo de referencia)



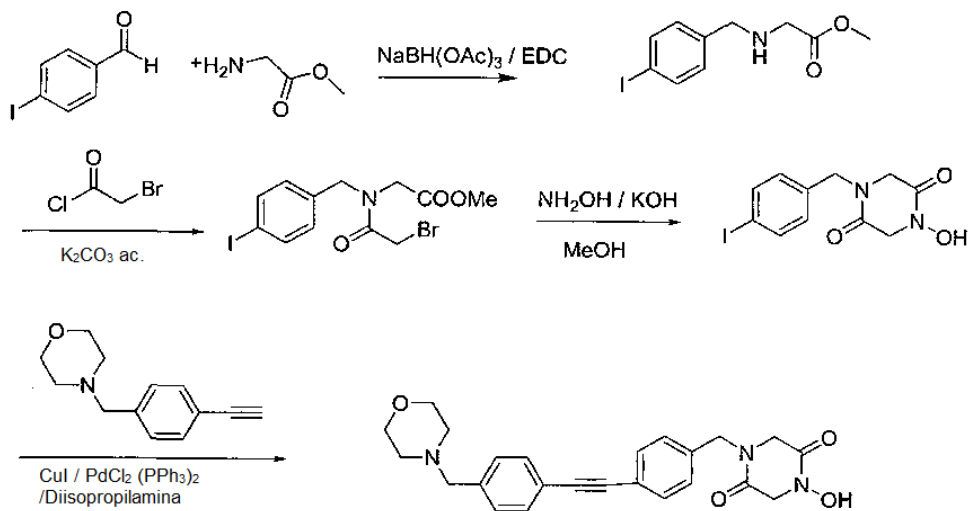
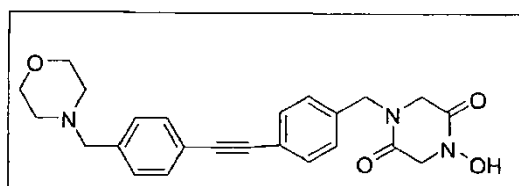
Ejemplo 75 (Ejemplo de referencia)



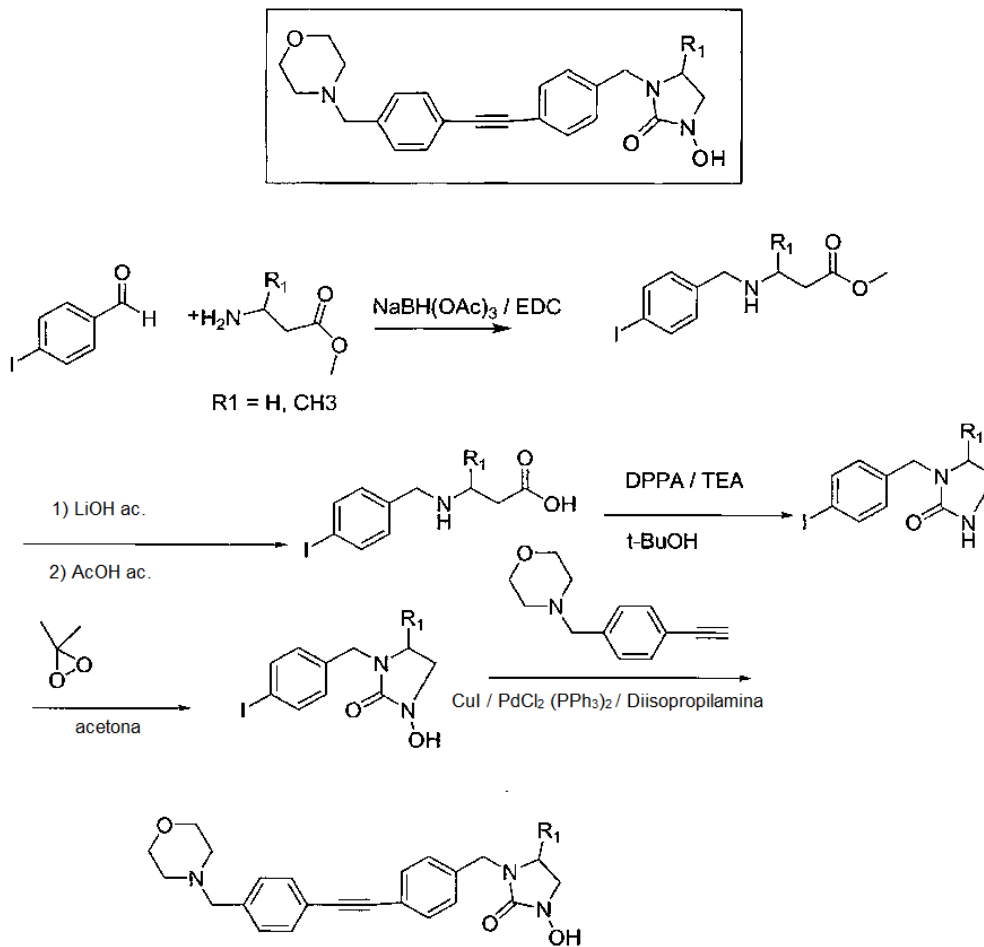
Synthetic Communication (2003), 33, 2215



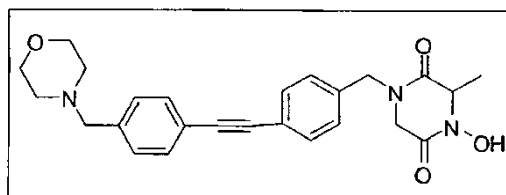
Ejemplo 76 (Ejemplo de referencia)

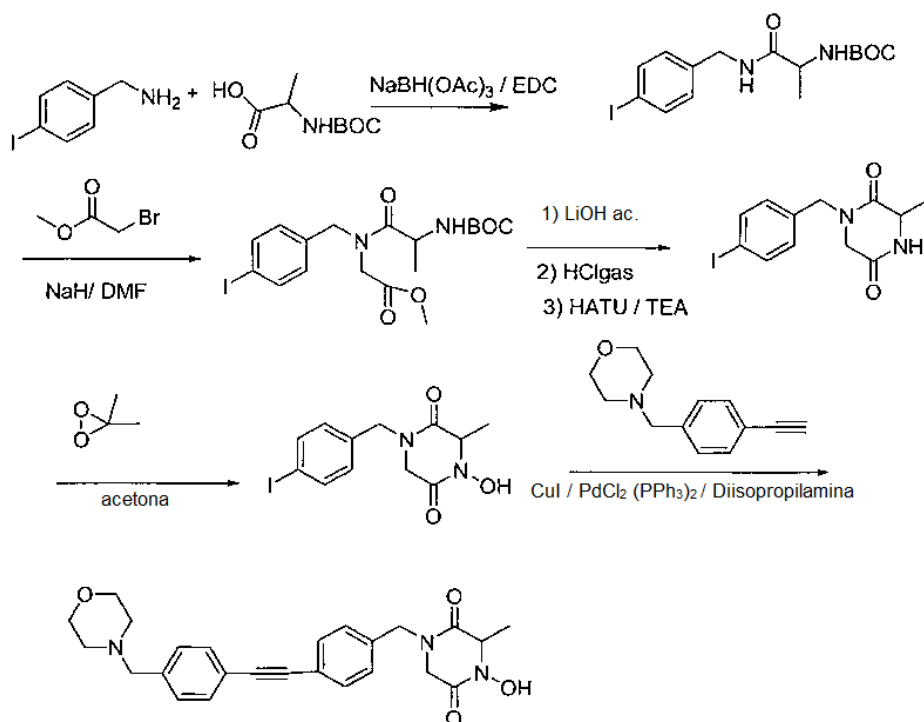


Ejemplo 77 (Ejemplo de referencia)

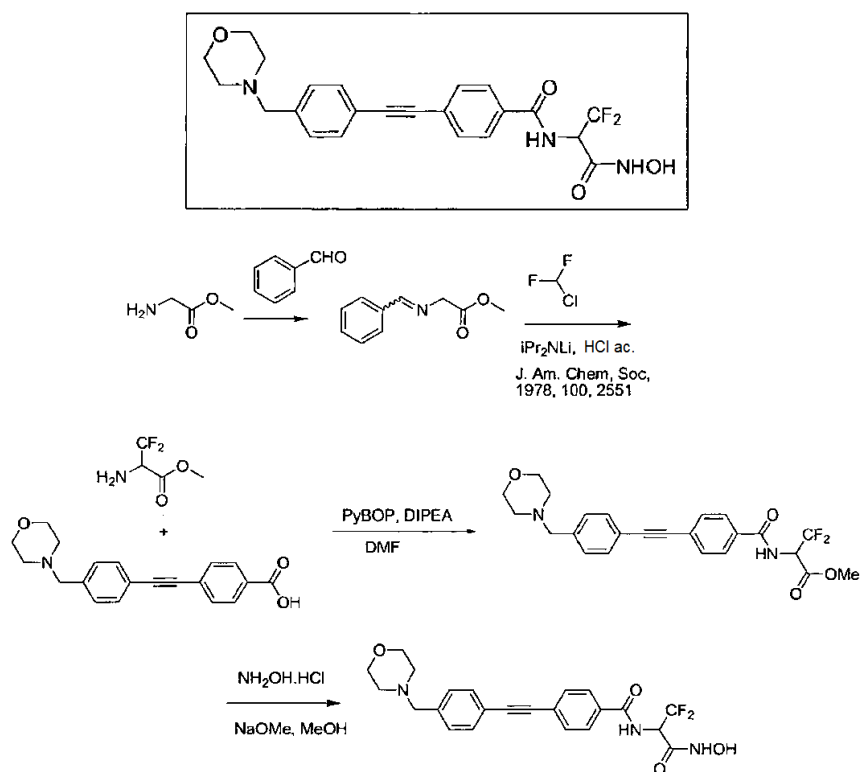


Ejemplo 78 (Ejemplo de referencia)

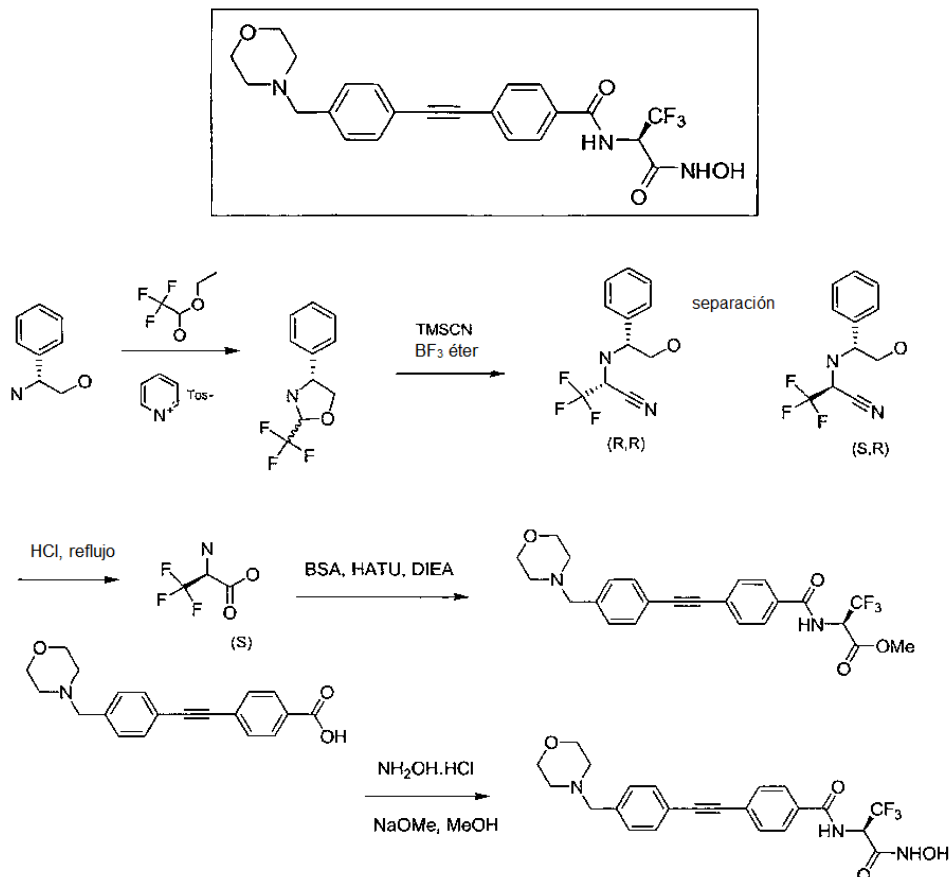




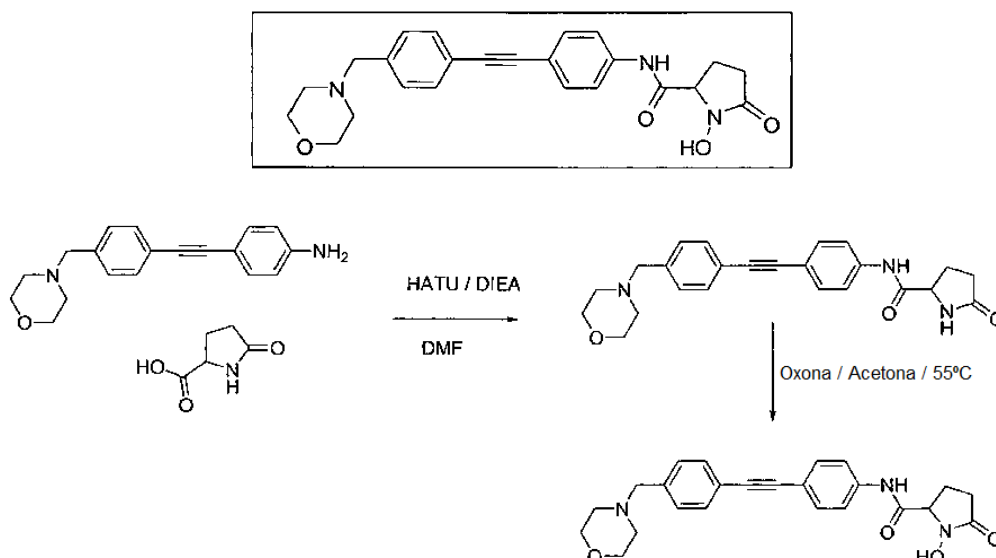
Ejemplo 79 (Ejemplo de referencia)



Ejemplo 80 (Ejemplo de referencia)



Ejemplo 81 (Ejemplo de referencia)



Procedimientos Generales para los Sigüientes Ejemplos

Método 1-A (Acoplamiento de 1-Bromo-1-alkino/Alquino)

10 Una solución del 1-bromo-1-alkino (0,35 mmol, 1,0 equiv.), alquino (0,35 mmol, 1,0 equiv.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,0035 mmol, 0,01 equiv.), $\text{P}(\text{tBu})_3$ HBF_4 (0,007 mmol, 0,02 equiv.), $\text{Cu}(\text{I})$ (0,0018 mmol, 0,005 equiv.) y Et_3N (1,05 mmol, 3,0 equiv.) en THF desoxigenado (5 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 hasta que se consumió el material de partida tal como se determinó mediante análisis por TLC o LC-MS. La solución se

concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal para proporcionar el compuesto deseado.

Método 1-B (Acoplamiento de Dibromuro de vinilo/Alquino)

5 Una solución de dibromuro de vinilo (2,0 mmol, 1,0 equiv.), alquino* (2,8 mmol, 1,4 equiv.), Pd₂(dba)₃ (0,02 mmol, 0,01 equiv.), tri(4-metoxifenil)fosfina (0,08 mmol, 0,04 equiv.) y Et₃N (6,0 mmol, 3,0 equiv.) en DMF desoxigenada (5 ml) se calentó a 80 °C durante 2-6 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se controló por LC-MS hasta que desapareció el dibromuro de vinilo. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (120-150 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal para proporcionar el compuesto deseado.

10 * En el caso de un alquil- o cicloalquil acetileno volátil, la cantidad del acetileno se aumentó a 2-3 equivalentes, y el recipiente de reacción se cerró herméticamente antes del calentamiento.

Método 1-C (Acoplamiento de Cadiot-Chodkiewicz)

15 A una solución del alquino (8,37 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (25 ml) a 0 °C se le añadieron EtNH₂ acuoso (70 %, 35 ml) y Cu(I)Cl (0,419 mmol, 0,05 equiv.). Después, a esta solución a 0 °C se le añadió una solución del 1-bromo-1-alquino (8,37 mmol, 1,0 equiv.) en THF (25 ml). Después, se añadió en una porción NH₂OH·HCl sólido (8,37 mmol, 1,0 equiv.) y la solución se dejó en agitación a 0 °C hasta que se consumió el material de partida según se determinó mediante análisis por TLC o LC-MS. Después, la solución se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua desionizada (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl acuoso (0,1 N, 2 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml). Después, los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se *concentraron al vacío*. Después, el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto deseado.

Método 2-A (Hidrólisis básica)

25 A una solución del éster metílico (1,0-1,5 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano* (2-4 ml) se le añadió NaOH 1,5 N (ac.) (4-6 ml, 6,0 equiv.) y la mezcla se calentó a 70-90 °C durante 1-4 h y se controló por LC-MS hasta que se consumió el material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N (ac.)**, y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x) se secó a alto vacío para dar el compuesto deseado. El producto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa sintética.

* Como alternativa, puede usarse THF o EtOH.

** Como alternativa, puede usarse H₃PO₄ al 10 % (ac.) o AcOH.

Método 2-B (Hidrólisis ácida)

30 Una solución del éster metílico (1-2 mmol, 1,0 equiv.) en HCl 2 N (ac.) (8 ml, 8-16 equiv.) se calentó a 80 °C durante 6-10 min y se controló por LC-MS hasta que se consumió el material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar el compuesto deseado. El producto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa sintética.

Método 3-A (acoplamiento de HATU)

35 A una solución del ácido (0,50 mmol, 1,0 equiv.) y DIEA (1,5 mmol, 3,0 equiv.) en DMF (0,1-0,5 M) se le añadió HATU (0,60 mmol, 1,2 equiv.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente* durante 5 min. Después, se añadió la amina (0,55 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h o hasta que se consumió el material de partida, tal como se determinó mediante análisis por TLC o LC-MS. Después, la mezcla se añadió a HCl acuoso (0,1 N, 50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se *concentraron al vacío* para dar el compuesto deseado. El producto en bruto puede usarse en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional o puede purificarse por cromatografía ultrarrápida de fase normal.

* Debería usarse un baño de hielo/agua si la escala es de más de 2 mmol.

Método 3-B (Acoplamiento de EDC/HOBT)

45 El ácido carboxílico (1,15 mmol, 1,0 equiv.), amina (1,27 mmol, 1,1 equiv.), EDC (2,30 mmol, 2,0 equiv.) y HOBT (2,30 mmol, 2,0 equiv.) se suspendieron en CH₂Cl₂ anhidro (12 ml). A esta suspensión se le añadió en una porción N,N-diisopropiletilamina (5,40 mmol, 4,0 equiv.). Después, la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que se completó la conversión, tal como se determinó mediante análisis por LCMS. Después, la solución se *concentró al vacío* y el sólido en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal para proporcionar el compuesto deseado.

Método 4-A (desprotección de Boc)

A la amina protegida con Boc (0,5 mmol, 1,0 equiv.) se le añadió HCl 4 M/dioxano (3-6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5-2 h o hasta que se completó según se determinó mediante análisis por TLC o LC-MS. Los volátiles se retiraron *al vacío* o en una corriente de nitrógeno para dar el compuesto deseado en forma de la sal hidroc্লoruro.

Método 4-B (desprotección de Boc)

A amina protegida con Boc (0,50 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó según se determinó mediante análisis por TLC o LC-MS. Los volátiles se retiraron *al vacío* o en una corriente de nitrógeno para dar el compuesto deseado en forma de la sal TFA.

Método 4-C (desprotección de Fmoc)

A amina protegida con Fmoc (13,5 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (135 ml) a 0 °C se le añadió morfolina (25 ml). La solución se dejó en agitación a 0 °C hasta que se completó según se determinó mediante análisis por TLC o LC-MS. Después, la solución se filtró al vacío a través de una capa de Celite y se diluyó con EtOAc (400 ml). Después, los extractos orgánicos se lavaron con agua desionizada (3 x 100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío*. Después, el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal.

Método 5-A (Formación de hidroxamato, acuoso)

Se añadió alcohol isopropílico (1-4 ml) aun éster metílico correspondiente (~0,5 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla se enfrió opcionalmente en un baño de hielo/agua durante 5 min. A la mezcla se le añadió NH₂OH (ac. al 50 %) (1-4 ml) gota a gota para el primer ½ vol. Después de 5 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 6-24 h, o hasta que se completó según se determinó mediante análisis por LC-MS de la mezcla de reacción. El volumen de disolvente se redujo a la mitad usando una corriente de nitrógeno y se añadió agua (10-15 ml). La suspensión se agitó minuciosamente (vibromezclador y sonicación), se centrifugó y el sobrenadante se desechó. Se añadió agua (10-15 ml) al sólido y la suspensión se agitó minuciosamente, se centrifugó y el sobrenadante se desechó. El sólido húmedo se secó opcionalmente por liofilización para dar el hidroxamato en bruto correspondiente.

Método 5-B (Formación de hidroxamato y desprotección de Fmoc, anhidro)

A una suspensión agitada de un éster metílico correspondiente (~0,5 mmol, 1,0 equiv.) e hidroc্লoruro de hidroxilamina (5 mmol, 10 equiv.) en MeOH anhidro (2 ml) y opcionalmente THF anhidro (2 ml) enfriada a -5°C en un baño de hielo/sal/agua, se le añadió gota a gota NaOMe al 25 %/MeOH (1,2 ml, 10 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -5 °C durante 5 min más y después se agitó durante 0,5-2 h o hasta que se completó según se determinó mediante análisis por LC-MS² de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfrió, se acidificó a pH ~6 con HCl 1 M y se concentró *al vacío* o en una corriente de nitrógeno para dar el hidroxamato en bruto correspondiente.

Método 6 (Fluoración con DAST)

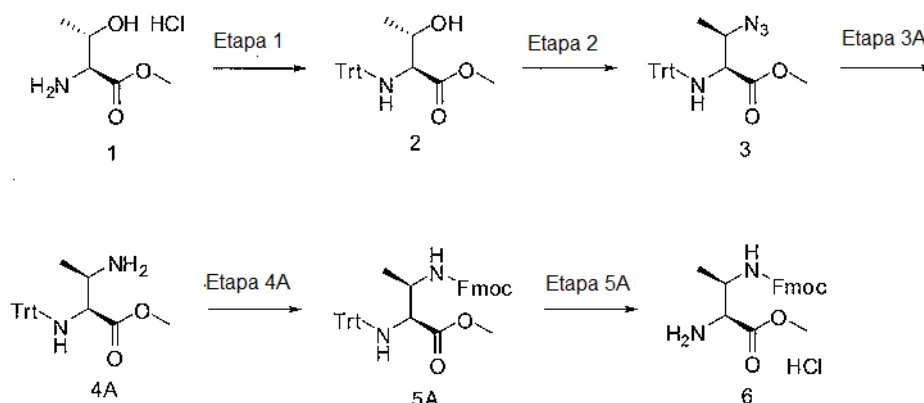
A una solución agitada del alcohol correspondiente (2,8 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml) se le añadió lentamente trifluoruro de dietilaminoazufre (2,8 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C. La solución se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h o hasta que se completó según se determinó mediante análisis por TLC o LC-MS. Después, la solución se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material en bruto se usó tal cual o se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal.

Purificación A (escala 1-200 mg)

El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa a escala preparativa (columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å, 30 x 100 mm, caudal: 20 ml/min, fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua, fase móvil B: TFA al 0,1 %/ACN, gradiente de elución de 0 % de B a 100 % de B, UV (254 nm) y detección MS). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto diana en forma de un sólido de color blanco.

Purificación B (escala 200-2500 mg).

[columna Varian L/L 4002-2 (5 x 50 cm; Microsorb 100-10 C-18), caudal = 50 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 20 % de B a 95 % de B en 90 min, detección 254 nm].

Síntesis de hidrocloreto de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-amino-3-(Fmoc-amino)-butírico (6)**Etapa 1: éster metílico del ácido (2S,3S)-3-hidroxi-2-(tritol-amino)-butírico (2)**

Una suspensión de H-allo-Thr-OMe·HCl (1, 45,8 g, 270 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (225 ml) se enfrió con hielo. Se añadió NEt₃ anhidro (85 ml, 610 mmol), seguido de una solución de cloruro de tritilo (79 g, 284 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (225 ml) (gota a gota durante 30 min). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La suspensión resultante se filtró y el sólido de color blanco se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 450 ml). El filtrado se combinó con el primer lavado de CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ sat. (225 ml) y salmuera (225 ml). El segundo lavado de CH₂Cl₂ se usó para extraer de nuevo los extractos acuosos. Las soluciones de CH₂Cl₂ combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se añadió hexano (450 ml) y la mezcla resultante se concentró. El sólido resultante se trituró con hexano (600 ml), se filtró y se lavó con hexano para proporcionar **2** (102,5 g, 100 % de rendimiento, 98% de pureza por RMN) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: éster metílico del ácido (2S,3R)-3-azido-2-(tritol-amino)-butírico (3)

Una solución de **2** (98,4 g, 262 mmol) y PPh₃ (68,7 g, 262 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1,7 l) se enfrió con hielo. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 78 ml, 396 mmol) durante 20 min, seguido de azida difenilfosfórica (DPPA, 93 ml, 432 mmol) añadida gota a gota durante 20 min. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante dos días. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida (2 kg de SiO₂ cada vez, eluyendo con CH₂Cl₂ al 30 % en hexanos, que contenía NEt₃ al 1 %) para proporcionar **3** (46,7 g, 45 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente.

Etapa 3A: éster metílico del ácido (2S,3R)-3-amino-2-(tritol-amino)-butírico (4A)

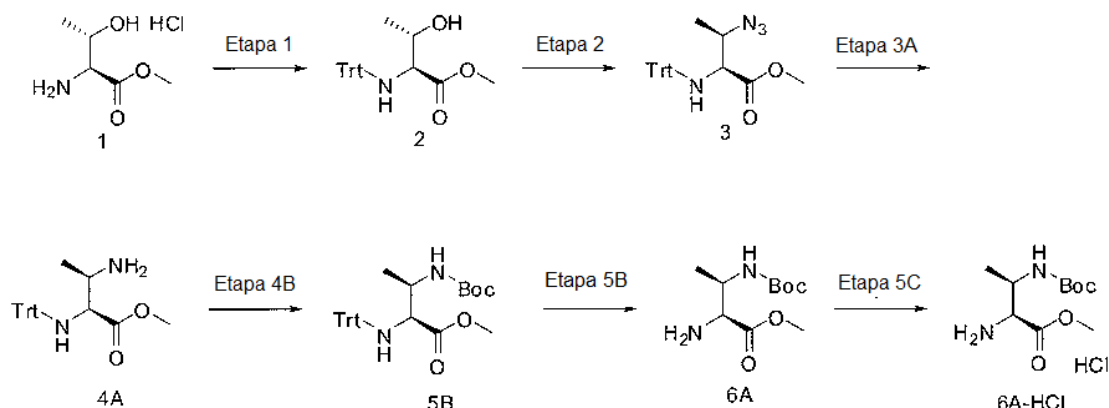
A una solución de **3** (10 g, 25 mmol) en EtOAc (200 ml) se le añadió Pd/C (5 % en peso, 2,5 g) y la mezcla resultante se agitó en un globo de H₂ a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto deseado **4A** (9,2 g, 99% de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4A: éster metílico del ácido (2S,3R)-3-(Fmoc-amino)-2-(tritol-amino)-butírico (5A)

Una solución de **4A** (0,94 g, 2,5 mmol) y Fmoc-OSu (0,89 g, 2,63 mmol) en THF anhidro (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (CombiFlash, columna de 40 g de gel de sílice, 35 ml/min, EtOAc al 10-30 % en hexano) para proporcionar **5A** (1,2 g, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 5A: éster metílico del ácido (2S,3R)-2-amino-3-(Fmoc-amino)-butírico (6)

A una solución de **5A** (1,2 g, 2 mmol) en THF anhidro (6 ml) se le añadió HCl 2 M/éter (3 ml, 6 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Comenzó a formarse lentamente un precipitado. Se añadió éter anhidro (9 ml) después de 3,5 h y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter (15 ml) para proporcionar **6** (0,7 g, aprox. 90 % de rendimiento). El análisis por RMN mostró que este material contenía aproximadamente un 4% de alcohol tritílico. La trituration en éter está en progreso.

Síntesis de hidrocloreto de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-amino-3-(Boc-amino)-butírico 6A-HCl

Nota: Las Etapas 1, 2 y 3A se han descrito en las secciones experimentales anteriores para (6).

Etapa 4B: éster metílico del ácido (2S,3R)-3-(Boc-amino)-2-(tritol-amino)-butírico (5B)

- 5 Una solución de **4A** (137 g, 366 mmol) y anhídrido de Boc (96 g, 438 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (350 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , EtOAc al 10-30 %/hexano) para proporcionar **5B** (111,8 g, 64% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 (d a, J = 7,2 Hz, 6H), 7,26 (t a, J = 7,2 Hz, 6H), 7,18 (t a, J = 7,2 Hz, 3H), 6,98 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 3,9-3,75 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,66 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 5B: éster metílico del ácido (2S,3R)-2-amino-3-(Boc-amino)-butírico (6A)

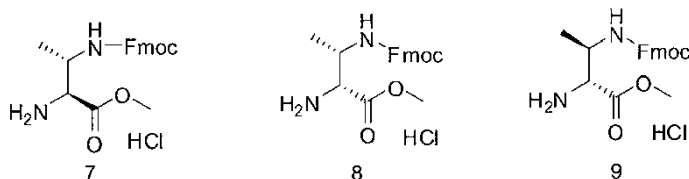
- 15 A una solución de **5B** (126,8 g, 267 mmol) en MeOH anhidro (1,4 l) se le añadió Pd/C (10 %, húmedo, 19,5 g) y la mezcla resultante se hidrogenó en un aparato Parr (presión de 344,73 kPa (50 psi)) durante dos días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , EtOAc al 50-100 %/hexano, después MeOH al 0-10 %/EtOAc) para proporcionar **6A** (57,6 g, 92% de rendimiento) en forma de un aceite. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6,62 (d a, J = 9,1 Hz, 1H), 3,9-3,75 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,28 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 1,69 (s a, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,9 Hz, 3H)

Etapa 5C: sal HCl de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-amino-3-(Boc-amino)-butírico (6A-HCl)

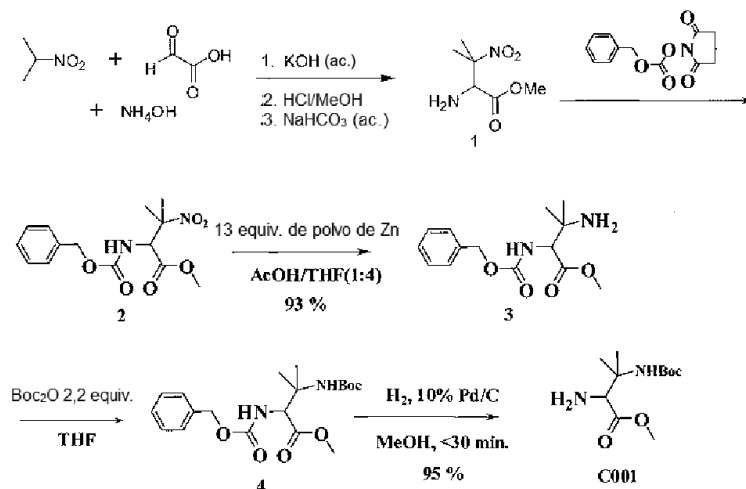
- 20 Una solución de **6A** (57,6 g, 248 mmol) en éter anhidro (300 ml) se enfrió con hielo. Se añadió gota a gota una solución de HCl en éter (2 M, 124 ml, 248 mmol) durante 15 minutos. La solución resultante se agitó durante 5 minutos, se añadió hexano (900 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con hexano y se secó a alto vacío para proporcionar **6A-HCl** (63,3 g, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s a, 3H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 3H). MS (APCI, pos): 233 (M+1, 20 %), 177 (233- $\text{CH}_2=\text{CMe}_2$, 100 %), 133 (177- CO_2). Análisis Elemental: Encontrado: C 44,16, H 7,90, N 10,06, Cl 13,03. Calc.: C 44,10, H 7,92, N 10,29, Cl 13,02 ($\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}\cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$). pureza por LC: 100 % (MS, TIC).

Hidrocloreto de 3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-2-aminobutanoato de (2S, 3S)-metilo (7)**Hidrocloreto de 3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-2-aminobutanoato de (2R,3S)-metilo (8)****Hidrocloreto de 3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-2-aminobutanoato de (2R,3R)-metilo (9)**

- 30 (9)



Se prepararon (7), (8) y (9) usando el mismo método que se ha descrito en la síntesis del compuesto (6).

Síntesis de éster metílico del ácido 2-amino-3-(Boc-amino)-3-metil-butírico (C001)**Síntesis de éster metílico del ácido 2-amino-3-nitro-3-metil-butírico (1)**

Referencia: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2659-2660 (1999).

5 Se recogió 2-nitropropano (4,1 ml, 46 mmol, 2 equiv.) en 60 ml de agua que contenía KOH (3 g, 54 mmol, 2,3 equiv.). Una solución de ácido glicólico hidrato (2,15 g, 23 mmol, 1 equiv.) con 30 ml de amoníaco y agua (28-30 %, *aprox.* 10 equiv.), y esto se añadió a la mezcla que contenía el nitropropano. La mezcla de reacción incolora transparente se agitó vigorosamente durante tres horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en agua enfriada con hielo y se trató con HCl conc. (ac.) a $\text{pH} = 1-2$. La mezcla de reacción se volvió de color azul *aprox.* a $\text{pH} 4$ pero se mantuvo homogénea. El color azul se eliminó por lavado secuencial con 2 x 50 ml y 1 x 25 ml de cloroformo, y después la capa acuosa se destiló para producir un sólido de color blanco. Después, el sólido se recogió en un litro de etanol absoluto. El material insoluble se retiró por filtración y se desechó, y el filtrado se destiló para dar ácido 2-amino-3-metil-3-nitrobutanoico (1) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional.

15 Este material se recogió en metanol y se enfrió en hielo. Se burbujeó gas HCl a su través durante *aprox.* una hora y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se formó un sólido de color blanco, que se retiró por filtración y no se consideró que fuera el producto por ^1H RMN. El metanol se retiró *al vacío* y el sólido ligeramente grasiento de color blanquecino resultante se recogió en 750 ml de cloroformo y se agitó con 500 ml de NaHCO_3 sat. (ac.) para retirar el HCl . Las capas se separaron y la capa de cloroformo se secó sobre Na_2SO_4 y después se destiló hasta dar un aceite. El producto puro se obtuvo *por* cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 5 %/hexanos. Después de la retirada del disolvente, el aceite de color amarillo resultante se secó al vacío durante no más de una hora para evitar la pérdida de material. No se detectaron disolventes en la ^1H RMN. Rendimiento: 24 g (50 %). R_f de TLC = 0,31 (acetato de etilo al 40 %/hexanos). $\text{APCI}(+)$ $m/z = 177, 130$ amu (el pico más tardío es el más marcado, y se debe a la pérdida de HNO_2 que se produce en el espectrómetro de masas). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4,15 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,59 (s, 1H), 1,58 (s, 1H). $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ requiere C: 40,91; H: 6,87; N: 15,90. Encontrado C: 41,50; H: 6,99; N: 15,34.

Éster metílico del ácido 2-(Z-amino)-3-metil-3-nitro-butírico (2)

A una solución de éster metílico del ácido 2-amino-3-nitro-3-metil-butírico 1 (5,37 g, 30,5 mmol) en 60 ml de THF y DIEA (6,6 ml, 40 mmol) se le añadió Z-OSu (7,23 g, 29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a t.a. El THF se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc (200 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y se obtuvo el aceite incoloro 2 (5,9 g, 62%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Éster metílico del ácido 2-(Z-amino)-3-amino-3-metil-butírico (3)

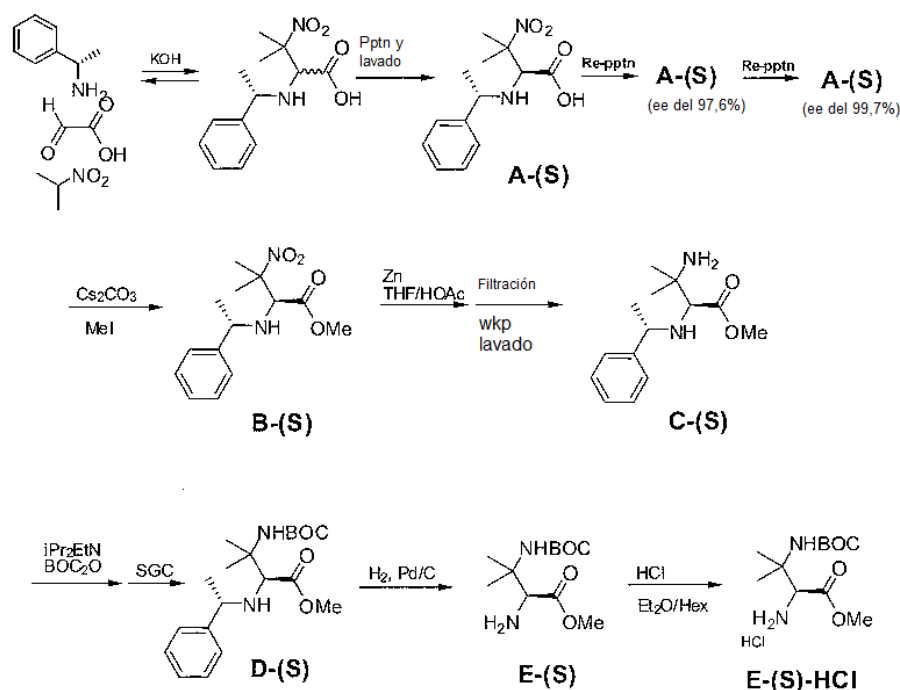
35 A una solución enfriada (baño de hielo) del compuesto 2 (5,9 g, 19 mmol) en 10 ml de AcOH y 40 ml de THF se le añadió polvo de Zn (16,5 g, 250 mmol, 13 equiv.) durante 2 min. Después de la adición de polvo de cinc, se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se controló por LCMS. Después de 2-3 h, el análisis por LCMS mostró el pico principal de amina junto con un pequeño pico de ácido (~ 5 %). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite usando THF para el aclarado, y el filtrado se concentró por evaporación rotatoria para dar un jarabe pegajoso. (Nota: este jarabe contenía una pequeña cantidad de $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, pero que no afecta a la siguiente reacción).

Éster metílico del ácido 2-(Z-amino)-3-(Boc-amino)-3-metil-butírico (4)

El jarabe anterior se re-disolvió en 40 ml de THF. Se añadió Boc_2O (9,1 g, 41,8 mmol, 2,2 equiv.), seguido de la adición de DIEA (10 ml, 57 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Cuando el análisis por LC-MS indicó que la reacción se había completado, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (CombiFlash, columna de 80 g de gel de Si, 40 ml/min, EtOAc al 0-30 % en Hexanos) para proporcionar el compuesto deseado (5,3 g, 74% en dos etapas) en forma de un cristal de color blanco.

Éster metílico del ácido 2-amino-3-(Boc-amino)-3-metil-butírico (C001)

A una solución del compuesto **4** (5,2 g, 14 mmol) en 70 ml de MeOH se le añadió Pd/C (5 % en peso, 800 mg) y la mezcla resultante se hidrogenó usando un agitador Parr (H_2 a 344,74 kPa (50 psi)) durante 30 min. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el compuesto diana **C001** (3,3 g, en forma de un cristal de color blanco, 97,3%).

Sal HCl de éster metílico del ácido (2S)-2-amino-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-butírico a través de S-alfa-Metilbencilamina (E-(S)-HCl)**Síntesis de ácido 3-metil-3-nitro-(2(S)-(1(S)-feniletil-amino))-butírico (A-(S))**

El 2-nitropropano (90,87 g, 1,02 mol, 1,02 equiv.) y agua (1,0 l) se pusieron en una atmósfera de nitrógeno en un embudo Erlenmeyer de 2 l con una barra de agitación grande (5,08 cm x 0,95 cm (2" x 3/8")). Con buena agitación, se añadió hidróxido potásico (~90 %; 74,81 g, 1,20 mol, 1,2 equiv.) todo de una vez (la solución se calienta a ~40 °C). El matraz se puso en un baño regulado de agua o aceite calentado a 45 °C. Se midió la cantidad de (S)-alfa-metilbencilamina (130 ml, 1,02 mol, 1,02 equiv.) y se añadió muy rápido (absorción muy rápida de CO_2). La mezcla de reacción se mantuvo a ~44-46 °C y se agitó rápidamente a medida que se añadía lentamente gota a gota el ácido glicoxílico (ac. al 50 %, 112 ml, 1,00 mol, 1,00 equiv.) (60 min, con la mayor lentitud para el último tercio) mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se volvió turbia y después transparente, y la adición se ralentizó cuando comenzaron a formarse nuevamente los sólidos. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó durante 2-4 h más en una atmósfera de nitrógeno a medida que la temperatura disminuía hasta 25-30 °C. Se añadió más cantidad de agua (200 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 34 °C (temperatura interna) y se agitó rápidamente a medida que el ácido clorhídrico ac. 3,00 M (610 ml, 1,83 mol, 1,83 equiv.) se calentaba en un embudo de adición y se añadía en forma de corriente durante 20-30 min. La suspensión de color blanquecino ligeramente pegajosa se agitó durante 0-16 h a temperatura ambiente (y, si era necesario, después se puso en un baño a -10 °C para que se enfriara internamente a ~18-20 °C). Después, la suspensión enfriada se filtró con succión a través de papel y se aclaró con ácido clorhídrico ac. diluido (0,2 M, 2 l), agua (2 l) y éter etílico (500 ml). Después, la torta de filtro se succionó para compactar "a sequedad" durante 30-60 min. Después, la torta de filtro se transfirió a un desecador u horno de vacío a 20 °C y se secó a vacío total durante 2-6 h. Después, los sólidos se molieron y se pusieron en el horno de vacío durante 2-4 h a 50-60 °C, y durante 2-4 h a 90 °C para producir **A-(S)** en forma de un

polvo de color ligeramente blanquecino (127,0 g, 47,7% de rendimiento). La comprobación de una muestra por HPLC-MS* mostró una proporción 4,5:95,5 de diastereómeros (2,13 min (secundario), 2,30 min (principal)) del producto con una pureza global del 94%. Ambos picos mostraron el mismo peso molecular ($MH^+ = 266,7$). LC-MS [M+H] 267,7 (C₁₃H₁₈N₂O₄+H, requiere 267,30).

- 5 *[Método de HPLC común: columna Onyx monolithic C18, 50 x 4,6 mm; 1,5 ml/min; gradiente de 9,10 min de MeCN al 5 %-60 % en H₂O con TFA al 0,1 %; UV (254 nm); MS; ELSD. Los tiempos de retención se indican para UV (254 nm) a menos que se indique otra cosa.]

Purificación de ácido 3-metil-3-nitro-(2(S)-(1(S)-feniletil-amino))-butírico (A-(S))

- 10 Una solución de ácido clorhídrico ac. diluido (3,0 M, 250 ml), agua (3,0 l) y ácido acético (350 ml) se puso en un matraz Erlenmeyer de 4 l y se agitó bien a medida que se sumergía en un baño a 45-60 °C y se calentaba a 40 °C (temperatura interna). Cuando la solución alcanza la temperatura, disolver el amino-ácido A-(S) (~10:90 d.r., 33,03 g) en DMSO caliente agitado (50 °C, seco, 150 ml) y añadir 100 ml de ácido acético para formar una solución transparente. Verter la solución en un embudo de decantación (adición) calentado y que contenga 150 ml de ácido acético caliente y 100 ml de DMSO caliente y mezclar. Suspender el embudo de adición en un vórtice rápido en el matraz Erlenmeyer y añadir gota a gota la solución caliente de DMSO al matraz Erlenmeyer (~5-10 ml/min, ~45-60 min de adición). Después, la suspensión se filtró a través de papel por succión y se aclaró con ácido clorhídrico ac. diluido (0,2 M, 2 l), agua (4 l), isopropanol (150 ml) y éter etílico (500 ml). Después, la torta de filtro se succionó para compactar "a sequedad" durante 20-40 min. Después, la torta de filtro se transfirió a un horno de vacío a 20 °C y se secó a vacío total durante 3-12 h. Después, los sólidos se molieron y se pusieron en el horno de vacío durante 2 h a 50-60 °C y durante 2-4 h a 90-95 °C para producir A-(S) en forma de un polvo de color castaño pálido-blanco (29,66 g, 89,8% de rendimiento). La comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró una proporción 1,2:98,8 de diastereómeros (HPLC-MS: 2,12 min (secundario), 2,29 min (principal); ambos $MH^+ = 267,6$) del producto con una pureza global >99%.

Segunda purificación de ácido 3-metil-3-nitro-(2(S)-(1(S)-feniletil-amino))-butírico (A-(S))

- 25 (El procedimiento fue similar al de la primera precipitación anterior.) Una solución de ácido clorhídrico ac. diluido (3,0 M, 250 ml), agua (3,0 l) y ácido acético (450 ml) se puso en un matraz Erlenmeyer de 4 l y se agitó bien a medida que se sumergía en un baño a 45-60 °C y se calentaba a 40 °C (temperatura interna). Cuando la solución alcanza la temperatura, disolver el amino-ácido A-(S) (p.d. 1,2:98,8, 31,05 g) en DMSO caliente agitado (50 °C, seco, 175 ml) y añadir 100 ml de ácido acético para formar una solución transparente. Verter la solución en un embudo de decantación (adición) calentado y que contenga 100 ml de ácido acético caliente y 75 ml de DMSO caliente y mezclar. Suspender el embudo de adición en un vórtice rápido en el matraz Erlenmeyer y añadir gota a gota la solución caliente de DMSO al matraz Erlenmeyer (~5-10 ml/min, ~45-60 min de adición). Una vez completada la adición, la suspensión se agitó y se puso en un baño a -10 °C para enfriarla internamente a ~20-22 °C. Después, la suspensión se filtró a través de papel por succión y se aclaró con ácido clorhídrico ac. diluido (0,2 M, 2 l), agua (4 l), isopropanol (150 ml) y éter etílico (500 ml). Después, la torta de filtro se succionó para compactar "a sequedad" durante 20-40 min. Después, la torta de filtro se transfirió a un horno de vacío a 20 °C y se secó a vacío total durante 3-12 h. Después, los sólidos se molieron y se pusieron en el horno de vacío durante 2 h a 50-60 °C y durante 2-4 h a 90-95 °C para producir A-(S) en forma de un polvo de color ligeramente blanquecino (29,6 g, 95% de rendimiento). La comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró una proporción 0,15:99,85 de diastereómeros (2,12 min (secundario), 2,31 min (principal)) del producto con una pureza global >99 %.

Síntesis de éster metílico del ácido 3-metil-3-nitro-2(S)-1(S)-feniletil-amino)-butírico (B-(S))

- 45 En un matraz seco de 100 ml con una barra de agitación se pusieron el amino-ácido A-(S) (9,77 g, 36,7 mmol) y carbonato de cesio (12,55 g, 38,05 mmol, 1,05 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. Con agitación rápida, se añadió rápidamente la dimetilformamida (37 ml) y se agitó durante 10 min, con sonicación durante 1 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua a 10-15 °C y se añadió gota a gota la primera porción de yodometano (1,75 ml, dos tercios de los 2,63 ml) durante 15 min. El baño se retiró y la reacción se llevó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió gota a gota, más lentamente, la segunda porción de yodometano (0,88 ml, un tercio de los 2,63 ml) durante 30 min. Después de agitar la reacción durante 20 min más, la comprobación de la muestra por HPLC-MS mostró un pico de producto principal (5,89 min, $MH^+ = 281,7$; 99,2 % de conversión) con una pequeña cantidad del MP (2,64 min, ~0,75 %). Después de agitar la reacción durante 60 min más, la comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró la completa conversión en el pico de producto. Después, la reacción se lavó con EtOAc y agua en un embudo de decantación que contenía EtOAc (250 ml), agua (70 ml) y HCl ac. 3 M (12,8 ml, 38,4 mmol). Las fases se agitaron y la capa acuosa se ajustó a pH ~7-8 y se separó. La fase orgánica se lavó con Li₂SO₄ ac. al 3% (3 x 100 ml), NaHCO₃ ac. semisaturado (50 ml) y NaCl ac. sat. (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida con un adyuvante de destilación de heptano para dar un aceite de color ámbar. Después de que se pusiera a vacío completo durante >4 h, se obtuvo el amino-éster B-(S) (9,88 g, 96% de rendimiento). La comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró un pico de producto principal (3,32 min, $MH^+ = 281,7$). LC-MS [M+H] 281,7 (C₁₄H₂₀N₂O₄+H, requiere 281,33).

Síntesis de éster metílico del ácido 3-amino-3-metil-(2(S)-(1(S)-feniletil-amino))-butírico (C-(S))

El amino-éster **B-(S)** (9,88 g, 35,24 mmol) se disolvió en THF seco (100 ml) y ácido acético glacial (150 ml) junto con tamices moleculares en polvo activados (4 A, 12 g) y se agitó suavemente durante 2-4 h en una atmósfera de nitrógeno. Después, el matraz se sumergió en un baño a 0 °C y se agitó bien durante 20 min. Después, a la mezcla de reacción enfriada se le añadió el polvo de cinc (20,74 g, 317 mmol, 9 equiv.) en porciones: se añadió 1 equiv. de polvo de cinc (2,30 g) y el matraz se retiró del baño, se agitó durante 10 min, después se sumergió en un baño a 20 °C y se agitó durante 20 min. Se añadió otra porción de 2 equiv. de polvo de cinc (4,61 g) y la mezcla se agitó durante ~20-30 min hasta que cesó el purgado ligero a través de un burbujeador. La última secuencia se repitió 3 veces más para terminar la adición de polvo de cinc (9 equiv. en total). Después de agitar durante un total de 18 h, una comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró un pico de producto principal (3,36 min, $MH^+ = 251,7$) con un pico secundario de diamino-ácido (1,38 min, $MH^+ = 237,6$). Después, esta mezcla se diluyó con THF (~150 ml) y se filtró a través de una capa de celite con más lavado con THF (~300 ml). Esta solución ligeramente turbia se sometió a evaporación rotatoria a vacío completo para producir un sólido oleoso de color ligeramente amarillo (32,6 g). Este material se disolvió en 3:1 de cloroformo/isopropanol (200 ml) y se vertió en un embudo de decantación que contenía 3:1 de cloroformo/isopropanol (500 ml) y solución de 0,25 MEDTA a pH 10,5-11 (275 ml). Se añadió una solución 4 M de NaOH (18 ml), la mezcla se agitó y se comprobó el pH de la fase acuosa. Se añadió en porciones más cantidad de solución 4 M de NaOH para alcanzar un valor de pH de 10,5 -11,0. El contenido del embudo se agitó minuciosamente y la fase acuosa se separó. Después, la fase orgánica se agitó minuciosamente con una solución 0,25 M de EDTA a pH 10,5-11 (1 x 200 ml, 1 x 50 ml) y se separó. Después, la fase orgánica se lavó con NaCl ac. sat. (3 x 150 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida, seguido de adición de heptano (3 x 100 ml) y evaporación para producir un aceite de color ámbar claro. Después de que se pusiera a vacío completo durante ~1-2 h, se obtuvo el diamino-éster C-(S) (7,62 g, 86,4% de rendimiento). La comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró un pico de producto principal (3,32 min, $MH^+ = 251,7$). LC-MS [M+H] 251,7 (C14H22N2O2+H, requiere 251,34).

Síntesis de éster metílico del ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-(2(S)-(1(S)-feniletil-amino))-butírico (D-(S))

El diamino-éster **C-(S)** (7,62 g, 30,44 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en THF (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno y a esta solución se le añadió diisopropiletilamina (5,8 ml, 33,5 mmol, 1,10 equiv.). Se añadió el pirocarbonato de terc-butilo (9,96 g, 45,66 mmol, 1,50 equiv.) en dos porciones: la primera porción (7,97 g, 1,20 equiv.) se siguió de la segunda porción (1,99 g, 0,30 equiv.) 1 h después. Después de agitar durante 10 h, una comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró un pico de producto principal (4,94 min, $MH^+ = 351,7$) con un pico secundario de MP (3,59 min, ~2%). Después de agitar durante 16 h, una comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró que la reacción se había completado. Después, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (~300 ml) y se lavó con agua que contenía 1 equiv. de HCl (0,3 M HCl, 100 ml), una solución semisaturada de $NaHCO_3$ (100 ml), NH_4OH ac. al ~14 % (2 x 75 ml), NaCl ac. sat. (2 x 70 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para producir el BOC-diamino-éster **D-(S)** (10,5 g) en forma de un residuo oleoso parcialmente cristalino. Este material se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se cargó en una columna Combiflash (gel de sílice, malla 230-400, 400 g) y se sometió a cromatografía usando DCM (85 ml/min) como eluyente durante 10 min, seguido de un gradiente de EtOAc (0-10 % en 40 min) en DCM. Las fracciones puras eluyeron con EtOAc entre 0,6% y 5 % en DCM. La evaporación dio 6,30 g de BOC-diamino-éster **D-(S)** puro en forma de un aceite viscoso ligeramente cristalino. La comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró un pico de producto principal (4,85 min, $MH^+ = 351,7$). LC-MS [M+H] 351,7 (C19H30N2O4+H, requiere 351,46).

Síntesis de éster metílico del ácido (2S)-2-amino-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-butírico (E-(S))

El BOC-diamino-éster **D-(S)** combinado (6,30 g, 17,98 mmol) se disolvió en THF (solución al 5 %, 125 ml) en una botella agitadora Parr y se puso en una atmósfera de nitrógeno. El catalizador de hidróxido de paladio (2,27 g, 18 % en peso) se pesó rápidamente y se añadió al matraz agitador con el posterior lavado abundante con nitrógeno. Después, el matraz agitador se conectó con hidrógeno y se evacuó y se recargó 3 veces. Después, el matraz se cargó con hidrógeno (70 psi) y se inició la agitación. La presión se mantuvo por encima de 413,685 kPa (60 psi) a medida que se consumía el hidrógeno. Después de 1 h, la comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró una desprotección incompleta. Después de 11 h, la comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró un pico de producto principal (2,55 min (MS-TIC), 2,59 (ELSD), $MH^+ = 247,5$) sin ningún otro pico visible por UV (254 nm), MS ni ELSD. Después, esta mezcla se lavó abundantemente de forma cuidadosa con nitrógeno y se filtró a través de una capa de celite con más lavado con MeOH (~250 ml). Esta solución transparente se sometió a evaporación rotatoria a presión reducida (a 35 °C) seguido de adición de heptano (50 ml) y evaporación para producir un aceite transparente de "agua" (4,2 g) que se mantuvo al vacío. LC-MS [M+H] 247,5 (C11H22N2O4+H, requiere 247,31).

Síntesis de sal HCl de éster metílico del ácido (2S)-2-amino-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-butírico (E-(S)-HCl)

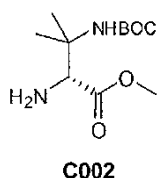
El BOC-Me₂DAP metil éster (**E-(S)**) (506 mg, 2,05 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se disolvió en éter dietílico (3 ml), se enfrió en un baño a 0 °C y se agitó rápidamente a medida que se añadía una solución 2 M de ácido clorhídrico en Et₂O (1,05 ml, 2,10 mmol, 1,02 equiv.) durante 1 min. Después de agitar durante 4 min más, se

- añadieron hexanos (25 ml) y la suspensión se agitó, se centrifugó y se decantó. Se añadieron más hexanos (~20 ml) y la suspensión se agitó, se enfrió en un baño a 0 °C, se centrifugó y se decantó. El precipitado de color blanco se secó a vacío completo para producir la sal hidrocloreto de BOC-diamino-éster (**(E-S)-HCl**) (592 mg, 101,9% de rendimiento). La comprobación de la muestra por HPLC-MS mostró el pico de producto principal (2,89 min (MS-TIC), 2,92 (ELSD), $MH^+ = 247,5$) sin ningún otro pico visible por UV (254 nm), MS ni ELSD. LC-MS $[M+H]$ 247,5 ($C_{11}H_{22}N_2O_4+H$, requiere 247,31).

Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	$[M+H]$	Tiempo de retención (min)*
(E-S)-HCl	2,05	592	100	100	247,5	2,89

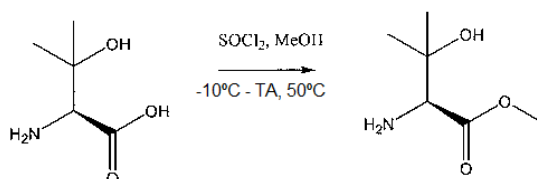
* - [método de HPLC: columna Onyx monolithic C18, 50 x 4,6 mm; 1,5 ml/min; gradiente de 9,10 min de MeCN al 5 %-60 % en H₂O con TFA al 0,1 %; UV (254 nm); MS; ELSD. Tiempos de retención indicados para UV (254 nm).]

Síntesis de éster metílico del ácido (**2R**)-2-amino-3-(Boc-amino)-3-metil-butírico (**C002**)



- 10 Se preparó (C002) usando el mismo método descrito en la síntesis del compuesto (**(E-S)-HCl**) pero con *R*-alfa-Metilbencilamina.

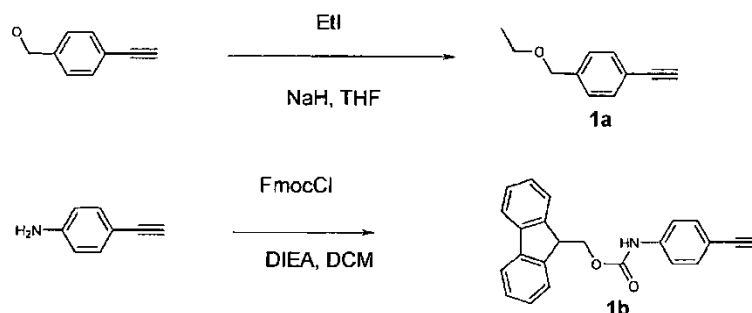
Síntesis de di-Me-(S)-Ser metil éster

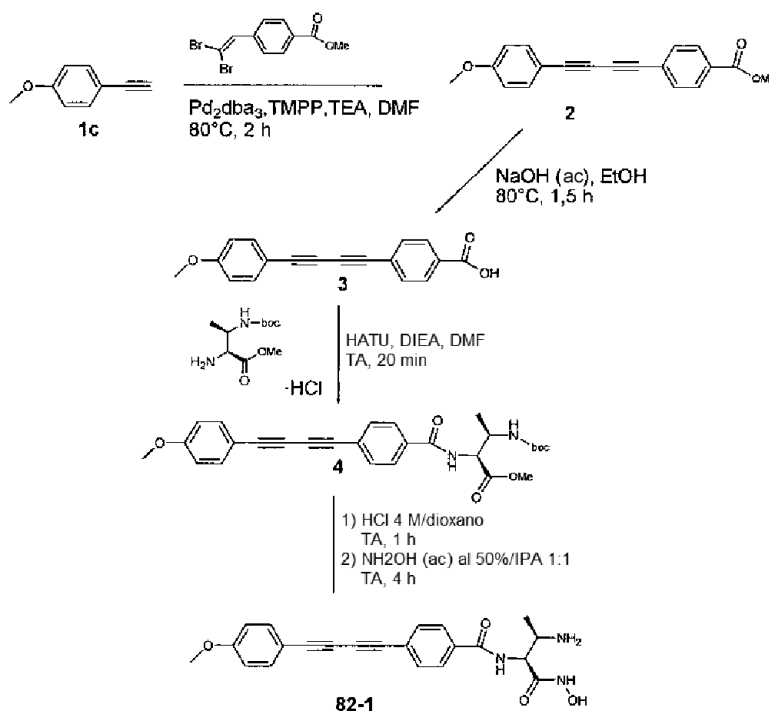


- 15 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,34 ml, 4,7 mmol) a una suspensión de H-(S)-di-Me-Ser-OH (250 mg, 1,88 mmol) en MeOH (4 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a baja temperatura durante 30 min y después la temperatura de la reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 días. Después, a la mezcla de reacción se le añadió más cantidad de cloruro de tionilo (0,34 ml, 4,7 mmol) a baja temperatura. La agitación se continuó a 50 °C durante 3 días. Se controló que la reacción se había completado por TLC (con el fin de comprobar un aminoácido de partida) y LCMS. Después de que se completara (5-6 días), el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el hidrocloreto del compuesto diana (343 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se usó tal cual para la siguiente etapa de transformación sin purificación adicional.

Ejemplo 82

- 25 **N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(4-metoxi-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzamida (82-1) (Ejemplo de referencia)**





Síntesis de 1-etoximetil-4-etinil-benceno (1a)

5 A una solución fría de 4-etinil bencil alcohol (500 mg, 3,8 mmol) y yodoetano (336 ml, 4,2 mmol) en THF anhidro (3 ml) a 0 °C se le añadió NaH (212 mg, 5,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30-60 min y se controló por LC-MS hasta que no quedó material de partida. La solución se inactivó con MeOH (1 ml) y los volátiles se retiraron *al vacío*. La mezcla en bruto se repartió en HCl acuoso (1 N, 10 ml) y EtOAc (10 ml), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (20 g de SiO_2 , EtOAc/Hex) para dar el compuesto deseado (300 mg, 61 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

10 Síntesis de 1-(Fmoc-amino)-4-etinil-benceno (1b)

15 A una solución fría de 4-etinil anilina (1,4 g, 11,9 mmol) y DIEA (33 ml, 20 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0 °C se le añadió Fmoc-Cl (3,25 g, 5,3 mmol) durante 2 min. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró *al vacío* y el material en bruto se disolvió de nuevo en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (2 x 70 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se *concentró al vacío* para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo (3,35 g, 83%). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439,1$; Tiempo de ret. (Método A) = 6,78 min.

Síntesis de éster metílico del ácido 4-[4-(4-metoxi-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzoico (2)

20 Se preparó como se ha descrito en el Método 1-B usando **1c** (2,0 g, 15,1 mmol) y 4-(2,2-dibromovinil)benzoato de metilo (4,00 g, 12,5 mmol). Se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (80 g de SiO_2 , EtOAc al 0-50 %/Hex) para proporcionar el compuesto deseado **2** (940 mg, 26%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = \text{No observado}$; Tiempo de ret. (Método A) 7,76 min; $^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 3,8 (3H, s), 3,9 (3H, s), 6,8 (2H, d), 7,45 (2H, d), 7,6 (2H, d), 8,0 (2H, d).

Síntesis de ácido 4-[4-(4-metoxi-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzoico (3)

25 Se preparó como se ha descrito en el Método 2-A usando el compuesto **2** (470 mg, 1,62 mmol) para proporcionar el compuesto deseado **3** (412 mg, 92%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = \text{No observado}$; Tiempo de ret. (Método A) 6,34 min.

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2- {4-[4-(4-metoxi-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzoilamino}-butírico (4)

30 Se preparó como se ha descrito en el Método 3-A usando el compuesto **3** (150 mg, 0,543 mmol) y (2S,3R)-3-metil Dap · HCl (160 mg, 0,598 mmol) para proporcionar el compuesto deseado **4** (448 mg, 168%) en forma de un aceite viscoso de color ámbar. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 491,2$; Tiempo de ret. (Método A) 6,99 min.

Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(4-metoxifenil)-buta-1,3-diinil]-benzamida (82-1)

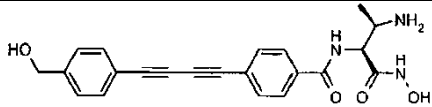
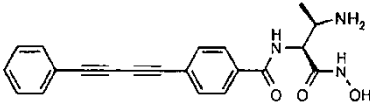
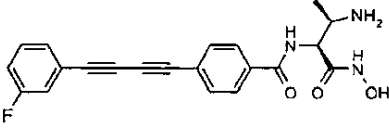
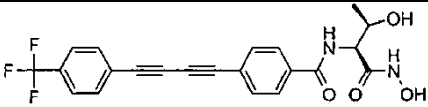
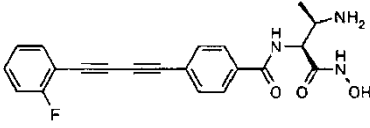
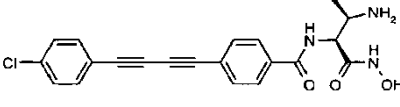
5 Se preparó como se ha descrito en el Método 5-A usando el compuesto **4** (266 mg, 0,543 mmol) para proporcionar el producto en bruto (119 mg, 56%) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se purificó por el Método de purificación A para proporcionar la sal TFA del compuesto deseado **82-1** (9 mg, 3%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: $[M+H]^+ = 392,4$; Tiempo de ret. (Método A) 4,34 min.

Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
82-1	0,543	8,5	3,1	99,1	392,4	4,34

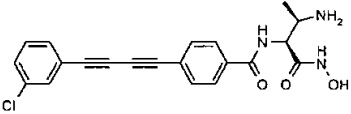
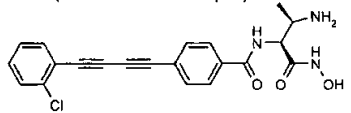
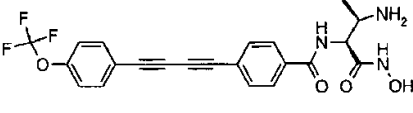
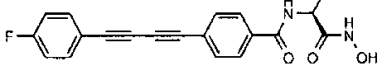
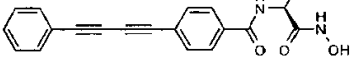
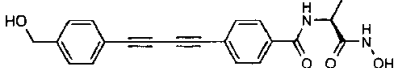
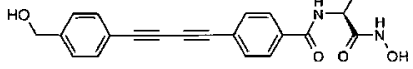
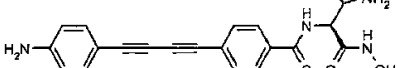
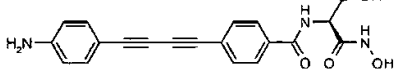
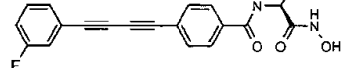
¹ Basado en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento.

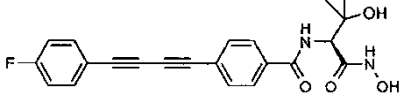
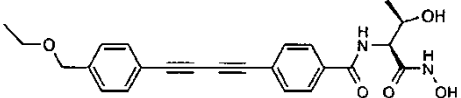
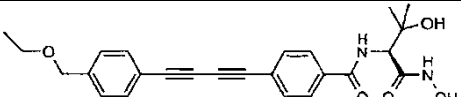
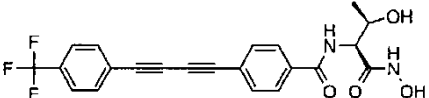
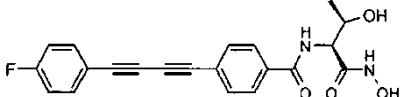
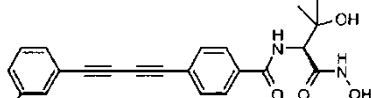
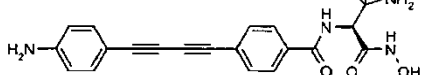
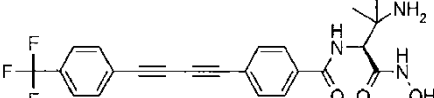
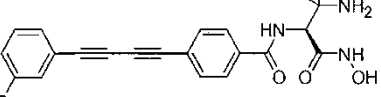
² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente usando el fenil acetileno (todos disponibles en el mercado con la excepción de **1a** y **1b**), el aminoácido y la desprotección apropiados.

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
82-3	 (Ejemplo de referencia)	4,95	392,3	A
82-4	 (Ejemplo de referencia)	6,67	362,3	A
82-5	 (Ejemplo de referencia)	6,87	380,3	A
82-6	 (Ejemplo de referencia)	7,78	430,3	A
82-7	 (Ejemplo de referencia)	6,58	380,3	A
82-8	 (Ejemplo de referencia)	7,47	395,9	A

ES 2 602 615 T3

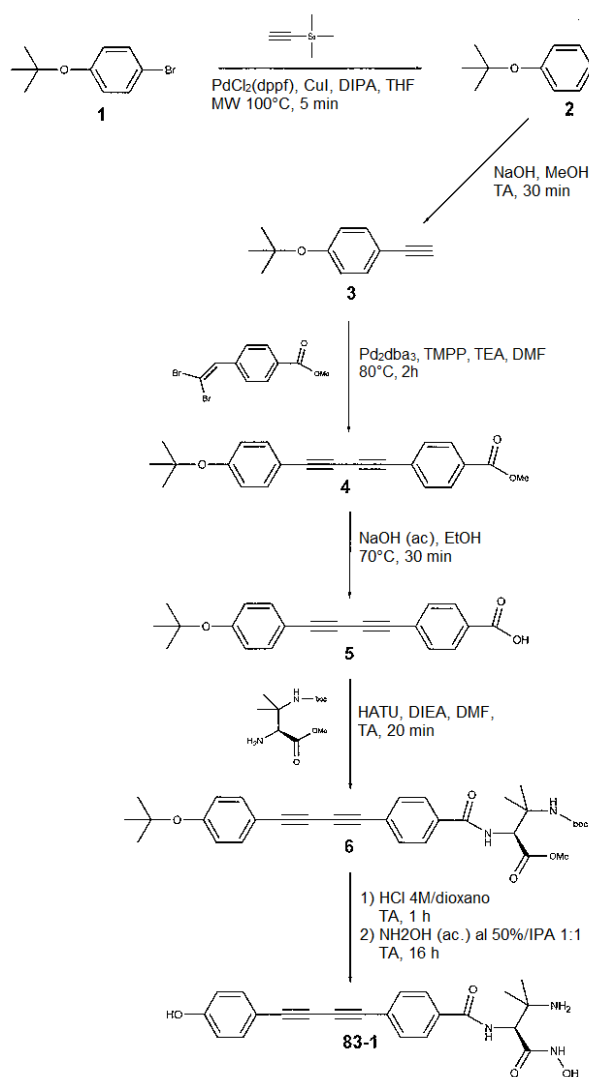
Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
82-9	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	7,36	395,9	A
82-10	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	6,97	396,3	A
82-11	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	7,90	446,3	A
82-12	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	6,79	380,3	A
82-13	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	6,48	377,1	A
82-14	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	5,60	393,1	A
82-15	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	5,89	407,1	A
82-16	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	4,10	377,1	A
82-17	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	4,90	392,3	A
82-18		7,55	381,1	A

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
	(Ejemplo de referencia)			
82-19	 (Ejemplo de referencia)	7,78	395,1	A
82-20	 (Ejemplo de referencia)	7,71	421,1	A
82-21	 (Ejemplo de referencia)	8,03	435,1	A
82-22	 (Ejemplo de referencia)	5,70	431,1	A
82-23	 (Ejemplo de referencia)	5,13	381,1	A
82-24	 (Ejemplo de referencia)			A
82-25				A
82-26				A
82-27		7,05	394,3	A

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
82-28		7,01	394,3	A
82-29		6,83	394,3	A

Ejemplo 83

N-((S)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-2-metil-propil)-4-[4-(4-hidroxi-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzamida (83-1)



5 Síntesis de (4-terc-butoxi-feniletinil)-trimetil-silano (2)

Un tubo para microondas de 20 ml se cargó con una mezcla de 1-bromo-4-terc-butoxibenceno **1** (1,0 g, 4,36 mmol), PdCl₂(dppf) (71 mg, 0,087 mmol), CuI (33 mg, 0,174 mmol), DIPA (0,924 ml, 6,55 mmol) y THF (15 ml). El tubo se recargó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se irradió en un reactor de microondas (potencia máx. 250W) a 100 °C durante 5 min. La solución se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 100 ml) y salmuera (1 x 80 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se *concentraron al vacío*. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (40 g de SiO₂, EtOAc al 0-30 %/Hex) para proporcionar el compuesto deseado **2** (488 mg, 45 %) en forma de un aceite incoloro transparente. LC-MS: [M+H]⁺ = No observado; Tiempo de ret. (Método A) 7,87 min; ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 0,2 (s, 9H), 1,3 (s, 9H), 6,9 (d, 2H), 7,4 (d, 2H).

Síntesis de 1-terc-Butoxi-4-etinil-benceno (**3**)

Se preparó como se ha descrito en el Método 3-A usando el compuesto **2** (488 mg, 1,98 mmol) para proporcionar el compuesto deseado **3** (373 mg, 108%) en forma de un aceite incoloro transparente. LC-MS: [M+H]⁺ = No observado; Tiempo de ret. (Método A) 5,87 min; ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,3 (s, 9H), 3,0 (s, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,4 (d, 2H).

Síntesis de éster metílico del ácido 4-[4-(4-t-butoxi-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzoico (**4**)

Se preparó como se ha descrito en el Método 1-B usando el compuesto **3** (373 mg, 2,14 mmol) y 4-(2,2-dibromovinil)benzoato de metilo (822 mg, 2,57 mmol) para proporcionar el compuesto deseado **4** (160 mg, 23%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: [M+H]⁺ = No observado; Tiempo de ret. (Método A) 8,28 min; ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (s, 9H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 8,0 (d, 2H).

Síntesis de ácido 4-[4-(4-terc-butoxi-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzoico (**5**)

Se preparó como se ha descrito en el Método 2-A usando el compuesto **4** (160 mg, 0,482 mmol) para proporcionar el compuesto deseado **5** (130 mg, 85 %) en forma de un sólido de color ligeramente blanquecino. LC-MS: [M+H]⁺ = No observado; Tiempo de ret. (Método A) 7,10 min.

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-[4-(4-terc-butoxi-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzoilamino]-3-metil-butírico (**6**)

Se preparó como se ha descrito en el Método 3-A usando el compuesto **5** (65 mg, 0,205 mmol) y (2S,3R)-3-metil Dap (56 mg, 0,227 mmol) para proporcionar el compuesto deseado **6** (117 mg, 104%) en forma de un sólido de color ámbar claro. LC-MS: [M+H]⁺ = 547,2; Tiempo de ret. (Método A) 8,23 min.

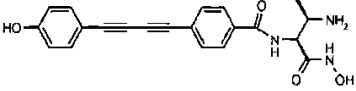
Síntesis de N-((S)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-2-metil-propil)-4-[4-(4-hidroxifenil)-buta-1,3-diinil]-benzamida (**83-1**)

Se preparó como se ha descrito en el Método 5-A usando el compuesto **6** (112 mg, 0,205 mmol) para proporcionar el compuesto deseado **83-1**, El material en bruto se purificó por el Método de purificación A para proporcionar la sal TFA del compuesto deseado **83-1** (36 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: [M+H]⁺ = 391,8; Tiempo de ret. (Método A) 3,65 min.

Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
83-1	0,205	36,2	34,9	99,2	391,8	3,65

¹ Basado en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento.
² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

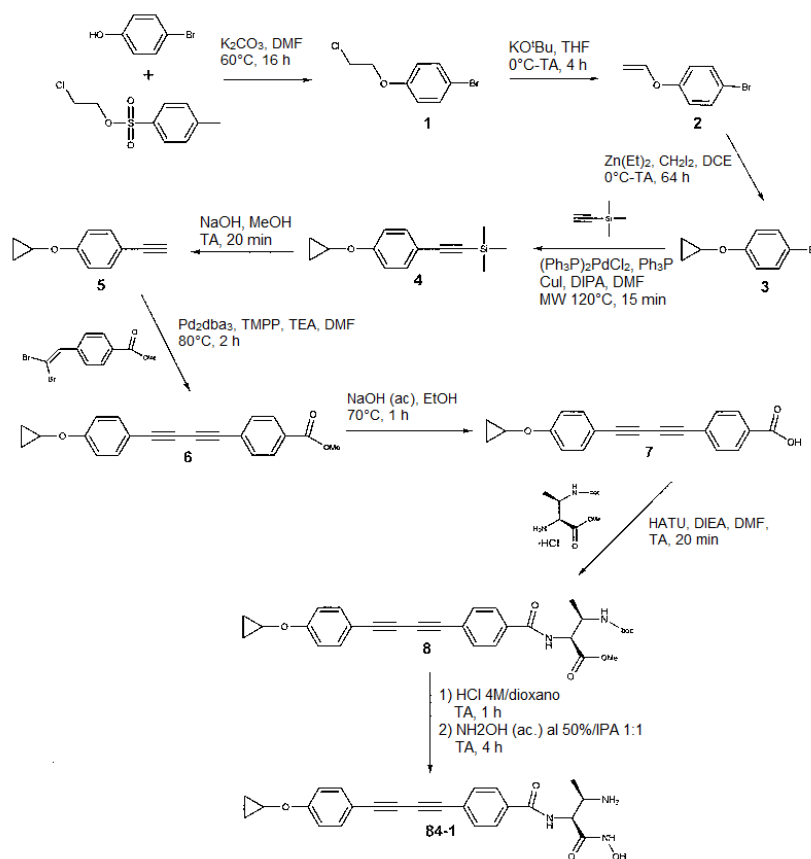
El siguiente compuesto se sintetizó como se ha descrito anteriormente.

Compuesto n.º	Estructura	TR ¹ (min)	[M+H]
83-2	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	3,53	378,4

¹ Usando el Método Analítico A de LC-MS.

Ejemplo 84 (Ejemplo de referencia)

N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(4-ciclopropoxi-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzamida (**84-1**)



Síntesis de 1-Bromo-4-(2-cloro-etoxi)-benceno (1)

5 A una mezcla de 4-bromofenol (2,0 g, 11,6 mmol) y K_2CO_3 (3,20 g, 23,2 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió *p*-toluenosulfonato de 3-cloroetilo (2,52 ml, 13,9 mmol) y la mezcla se agitó a $60^\circ C$ durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se repartió entre agua (200 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el compuesto deseado 1 (3,12 g, 115 %) en forma de un aceite de color ámbar claro. LC-MS: $[M+H]^+$ = No observado; Tiempo de ret. (Método A) 5,83 min; 1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3,8 (t, 2H), 4,2 (t, 2H), 6,8 (d, 2H), 7,4 (d, 2H).

10 Síntesis de 1-Bromo-4-viniloxi-benceno (2)

15 A una solución agitada del compuesto 1 (2,7 g, 11,6 mmol) en THF (30 ml), a $0^\circ C$, se le añadió *tert*-butóxido potásico (1,95 g, 17,3 mmol) en tres porciones. Después de 10 min, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la solución se concentró *al vacío* y se repartió entre agua (150 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (40 g de SiO_2 , Hex al 100 %) para proporcionar el compuesto deseado 2 (1,70 g, 74%) en forma de un aceite transparente. LC-MS: $[M+H]^+$ = No observado; Tiempo de ret. (Método A) 5,95 min; 1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4,45 (dd, 1H), 4,75 (dd, 1H), 6,6 (dd, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,4 (d, 2H).

20 Síntesis de 1-Bromo-4-ciclopropoxi-benceno (3)

25 A una solución agitada del compuesto 2 (1,70 g, 8,55 mmol) y CH_2I_2 (5,52 ml, 68,4 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (75 ml), en una atmósfera de N_2 a $0^\circ C$ se le añadió cuidadosamente una solución de dietilcinc (1,0 M, 68,4 ml) en hexanos. Después de 30 min, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 64 h. Después, la solución se añadió cuidadosamente a NH_4Cl acuoso saturado (200 ml). La mezcla se agitó, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso (1,0 N, 1 x 100 ml), agua (1 x 100 ml), $NaHCO_3$ saturado (ac.) (1 x 100 ml) y salmuera (1 x 80 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (40 g de SiO_2 , Hex al 100 %) para proporcionar el compuesto deseado 3 (1,31 g, 72%) en forma de un aceite transparente. LC-MS: $[M+H]^+$ = No observado; Tiempo de ret. (Método A) 5,87 min; 1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 0,75 (m, 4H), 3,7 (m, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,4 (d, 2H).

30

Síntesis de (4-Ciclopropoxi-feniletinil)-trimetil-silano (4)

5 A una mezcla del compuesto 3 (900 mg, 4,22 mmol), PdCl₂(Ph₃P)₂ (150 mg, 0,211 mmol), CuI (80 mg, 0,420 mmol), Ph₃P (1,44 g, 5,49 mmol) y DIPA (5 ml, 35,4 mmol) en DMF (10 ml), en un tubo para microondas de 20 ml se le añadió etiniltrimetilsilano (0,716 ml, 5,07 mmol). El tubo se recargó con N₂, se cerró herméticamente y se irradió en un reactor de microondas (potencia máx. 250W) a 120 °C durante 15 min. La solución se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 100 ml) y salmuera (1 x 60 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se *concentraron al vacío*. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (40 g de gel de sílice, EtOAc al 0-10 %/Hex) para proporcionar una mezcla del compuesto diana 4 (840 mg) y trifenilfosfina. LC-MS: [M+H]⁺ = No observado; Tiempo de ret. (Método A) 7,52 min.

Síntesis de 1-Ciclopropoxi-4-etinil-benceno (5)

15 A una solución del compuesto 4 (972 mg, 4,22 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió NaOH (400 mg, 10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La solución se diluyó con agua (150 ml), se enfrió a 0 °C, se neutralizó con HCl acuoso (1,0 N) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 80 ml) y salmuera (1 x 80 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se *concentraron al vacío*. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa a escala preparativa (columna Varian Microsorb 100-10 C-18 (50 x 300 mm), caudal: 50 ml/min, fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua, fase móvil B: TFA al 0,1 %/ACN, gradiente de elución de 10 % de B a 80 % de B durante 90 min, monitor UV 254 nm). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se neutralizaron con NaHCO₃ (ac.). El acetonitrilo se retiró por evaporación *al vacío* y la solución acuosa residual se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 60 ml) y salmuera (1 x 60 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se *concentraron al vacío* para proporcionar el compuesto deseado 5 (34 mg, 5 %) en forma de un aceite transparente. LC-MS: [M+H]⁺ = No observado; Tiempo de ret. (Método A) 5,55 min; ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 0,75 (m, 4H), 3,0 (s, 1H), 3,7 (m, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,4 (d, 2H).

Síntesis de éster metílico del ácido 4-[4-(4-ciclopropoxi-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzoico (6)

25 Se preparó como se ha descrito en el Método 1-B usando el compuesto 5 (34 mg, 0,216 mmol) y 4-(2,2-dibromovinil)benzoato de metilo (83 mg, 0,259 mmol) para proporcionar el compuesto deseado 6 (40 mg, 59%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: [M+H]⁺ = No observado; Tiempo de ret. (Método A) 8,03 min.

Síntesis de ácido 4-[4-(4-ciclopropoxi-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzoico (7)

30 Se preparó como se ha descrito en el Método 2-A usando el compuesto 6 (40 mg, 0,127 mmol) para proporcionar el compuesto deseado 7 (33 mg, 86%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: [M+H]⁺ = No observado; Tiempo de ret. (Método A) 6,81 min.

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-[4-(4-ciclopropoxi-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzoilamino]-butírico (8)

35 Se preparó como se ha descrito en el Método 3-A usando el compuesto 7 (33 mg, 0,109 mmol) y (2S,3R)-3-metil Dap (32 mg, 0,120 mmol) para proporcionar el compuesto deseado 8 (89 mg, 158%) en forma de un aceite viscoso de color ámbar. LC-MS: [M+H]⁺ = 517,4; Tiempo de ret. (Método A) 7,55 min.

Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxycarbamoil-propil)-4-[4-(4-ciclopropoxi-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzamida (84-1)

40 Se preparó como se ha descrito en el Método 4-A seguido de Método 5-A usando el compuesto 8 (56 mg, 0,109 mmol) para proporcionar el compuesto deseado 84-1. El material en bruto se purificó por el Método de purificación A para proporcionar la sal TFA del compuesto deseado 84-1 (25 mg, 44%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: [M+H]⁺ = 418,4; Tiempo de ret. (Método A) 4,84 min.

Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
84-1	0,109	25,3	43,6	95,1	418,4	4,84

¹ Basado en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento.

² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

Ejemplo 85 (Ejemplo de referencia)

45 **Síntesis de N-[(S)-2-(2-Ciclopropilamino-acetilamino)-1-hidroxycarbamoil-etil]-4-(4-fenil-buta-1,3-diinil)-benzamida (85-1)**

compuesto deseado **6**. LC-MS: $[M+H]^+ = 444,5$; Tiempo de ret. (Método A) 4,99 min.

Síntesis de N-[(S)-2-(2-Ciclopropilamino-acetilamino)-1-hidroxicarbamoil-etil]-4-(4-fenil-buta-1,3-diinil)-benzamida (85-1)

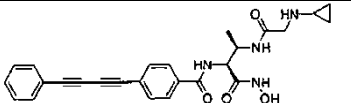
5 Se preparó como se ha descrito en el Método 5-B usando el compuesto **6** (235 mg, 0,40 mmol) para proporcionar el compuesto deseado **85-1**, El material en bruto se purificó por el Método de purificación A para proporcionar la sal TFA del compuesto deseado **85-1** (16 mg, 7% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: $[M+H]^+ = 445,1$; Tiempo de ret. (Método A) 6,75 min.

Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
85-1	0,4	15,5	6,9	98,4	445,1	6,75

¹ Basado en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento.

² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

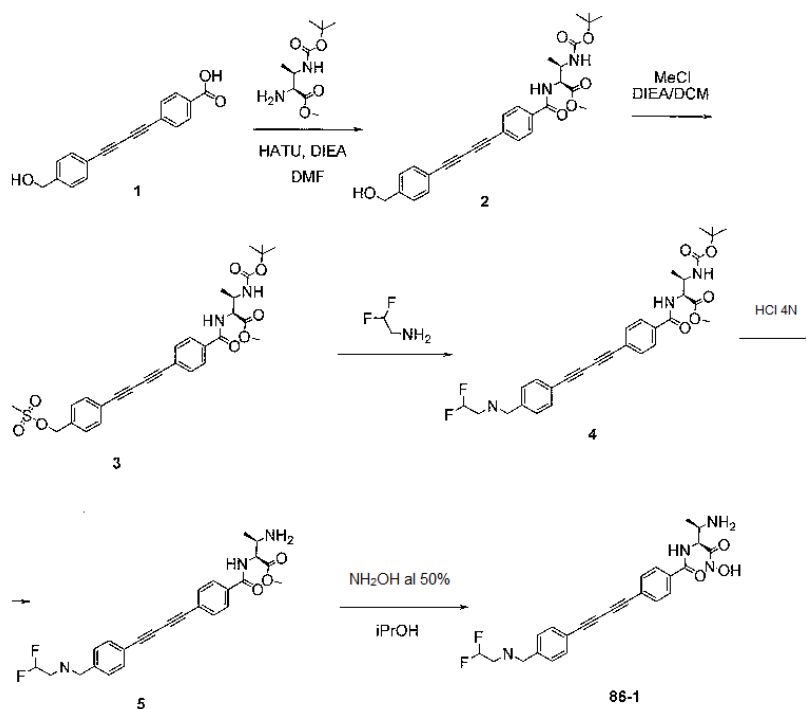
10 El siguiente compuesto se sintetizó como se ha descrito anteriormente usando el aminoácido y la desprotección apropiados.

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
85-2		459,1	6,84	A

Ejemplo 86

Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-{4-[(2,2-difluoro-etilamino)-metil]-fenil}-buta-1,3-diinil)-benzamida (86-1)

15 (Ejemplo de referencia)



Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-[4-(4-hidroximetil-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzoilamino]-butírico (2)

Se preparó como se ha descrito en el Método 3-A usando el compuesto 1 (390 mg, 1,4 mmol) y (S)-Boc-Me-Dap-OMe · HCl (403 mg, 1,5 mmol) para proporcionar el compuesto deseado 2 (660 mg, 96%). LC-MS: $[M+H]^+$ = 491,2; Tiempo de ret. (Método A) 5,98 min.

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-[4-(2,2-difluoro-etilamino-metil]-fenil)-buta-1,3-diinil)-benzoilamino]-butírico (4)

A una solución del compuesto 2 (660 mg, 1,35 mmol) y TEA (0,42 ml, 3,0 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (113 mg, 1,45 mmol). Después, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A esta solución que contenía el compuesto 3 se le añadió gota a gota 2,2-difluoroetilamina (273 mg, 3,37 mmol) y se agitó durante una noche a 50 °C. Todos los volátiles se retiraron *al vacío* y el material en bruto se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (1 x 40 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado 4. LC-MS: $[M+H]^+$ = 554,5; Tiempo de ret. (Método A) 4,81 min.

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-amino-2-[4-(4-[4-(2,2-difluoro-etilamino)-metil]-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzoilamino]-butírico (5)

Se preparó como se ha descrito en el Método 4-A usando el compuesto 4 (374 mg, 0,68 mmol) para proporcionar el compuesto deseado 5. LC-MS: $[M+H]^+$ = 454,8; Tiempo de ret. (Método A) 3,07 min.

Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-[4-(2,2-difluoro-etilamino)-metil]-fenil)-buta-1,3-diinil)-benzamida (86-1)

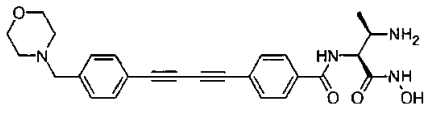
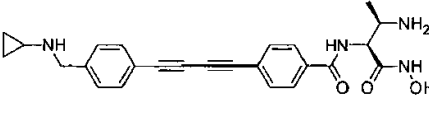
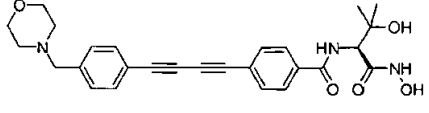
Se preparó como se ha descrito en el Método 5-A usando el compuesto 5 (355 mg, 0,675 mmol) para proporcionar el compuesto deseado 86-1, El material en bruto se purificó por el Método de purificación A para proporcionar la sal TFA del compuesto deseado 86-1 (76 mg, 16%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: $[M+H]^+$ = 455,8; Tiempo de ret. (Método A) 3,79 min.

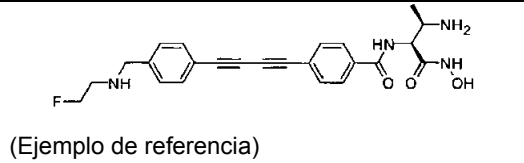
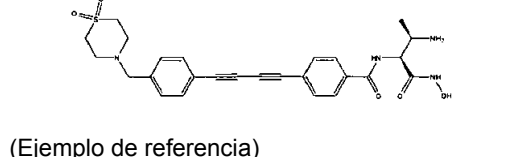
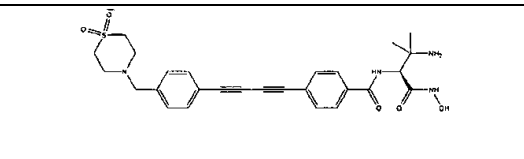
Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	$[M+H]^+$	Tiempo de retención (min) ²
86-1	0,7	75,7	18	98,6	455,8	3,79

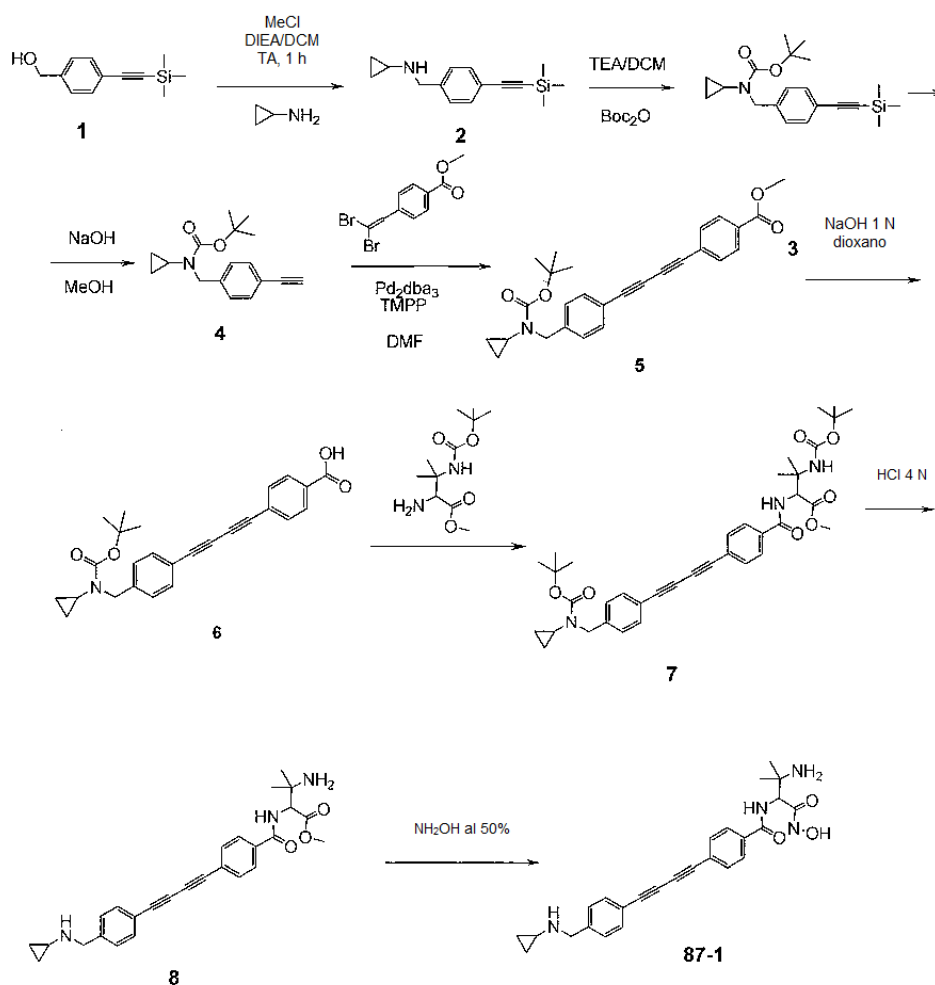
¹ Basado en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento.
² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

25

Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente usando la amina y el aminoácido apropiados.

Compuesto n.º	Estructura	MH^+ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
86-2	(Ejemplo de referencia) 	3,71	461,1	A
86-3	(Ejemplo de referencia) 	4,01	431,5	A
86-4	(Ejemplo de referencia) 	3,38	475,9	A

86-5	 (Ejemplo de referencia)	3,75	437,1	A
86-6	 (Ejemplo de referencia)	4,22	509,1	A
86-7		4,42	523,5	A

Ejemplo 87**Síntesis de N-(2-Amino-1-hidroxycarbamoil-2-metil-propil)-4-[4-(4-ciclopropilaminometil-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzamida (87-1)**

5

Síntesis de Ciclopropil-(4-trimetilsilaniletinil-bencil)-amina (2)

A una solución del compuesto 1 (10 g, 48,9 mmol) y DIEA (16 ml, 96,5 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (4,56 ml, 58,7 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y

se agitó durante 1 h. Se añadió gota a gota ciclopropil amina (25,69 g, 450 mmol) y la solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío y el material en bruto se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (2 x 70 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal (120 g de SiO₂, CHCl₃/MeOH) para proporcionar el compuesto deseado 2 (3,6 g, 30 %) en forma de un líquido de color pardo. LC-MS: [M+H]⁺ = 244,2; Tiempo de ret. (Método A) 4,86 min.

Síntesis de éster terc-butílico del ácido ciclopropil-(4-trimetilsilaniletinil-bencil)-carbámico (3)

A una solución del compuesto 2 (3,6 g, 14,8 mmol) y Et₃N (4,17 ml, 30 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se le añadió Boc₂O (3,55 g, 16,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío y el material en bruto se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con agua (2 x 70 ml) y salmuera (1 x 80 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto deseado 3 (4,32 g) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS: [M+H]⁺ = No observado; Tiempo de ret. (Método A) 8,31 min.

Síntesis de éster terc-butílico del ácido ciclopropil-(4-etinil-bencil)-carbámico (4)

A una solución de NaOH (0,20 g, 5,0 mmol) en MeOH (75 ml) se le añadió el compuesto 3 (4,32 g, 12,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío y el material en bruto se diluyó con EtOAc (120 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (40 g de SiO₂, EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto deseado 4 (1,58 g, 47%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: [M+H]⁺ = No observado; Tiempo de ret. (Método A) 6,38 min.

20 Síntesis de éster metílico del ácido 4-(4-{4-[(terc-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-fenil}-buta-1,3-diinil)-benzoico (5)

Se preparó como se ha descrito en el Método 1-B usando 4 (1,07 g, 3,94 mmol) y 4-(2,2-dibromovinil)benzoato de metilo (1,38 g, 4,33 mmol) para proporcionar el compuesto deseado 5 (615 mg, 36%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: [M+H]⁺ = 430,4; Tiempo de ret. (Método A) 8,73 min.

25 Síntesis de ácido 4-(4-{4-[(terc-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-fenil}-buta-1,3-diinil)-benzoico (6)

Se preparó como se ha descrito en el Método 2-A usando el compuesto 5 (615 mg, 1,4 mmol) para proporcionar el compuesto deseado 6 (509 mg, 88%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: [M+H]⁺ = 416,5; Tiempo de ret. (Método A) 7,44 min.

30 Síntesis de éster metílico del ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-{4-[(terc-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-fenil}-buta-1,3-diinil)-benzoilamino]-3-metil-butírico (7)

Se preparó como se ha descrito en el Método 3-A usando el compuesto 6 (400 mg, 0,96 mmol) y (2S)-3-dimetilDap-(OMe) (249 mg, 1,01 mmol) para proporcionar el compuesto deseado 6 (585 mg, 96%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: [M+H]⁺ = 644,5; Tiempo de ret. (Método A) 8,47 min.

35 Síntesis de éster metílico del ácido 3-amino-2-[4-(4-(4-ciclopropilaminometil-fenil)-buta-1,3-diinil)-benzoilamino]-3-metil-butírico (8)

Se preparó como se ha descrito en el Método 4-A usando el compuesto 7 (585 mg, 0,91 mmol) para proporcionar el compuesto deseado 8 (407 mg). LC-MS: [M+H]⁺ = 444,5; Tiempo de ret. (Método A) 3,42 min.

Síntesis de N-(2-Amino-1-hidroxycarbamoil-2-metil-propil)-4-[4-(4-ciclopropilaminometil-fenil)-buta-1,3-diinil]-benzamida (87-1)

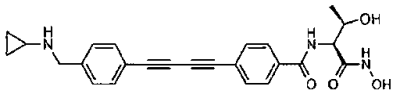
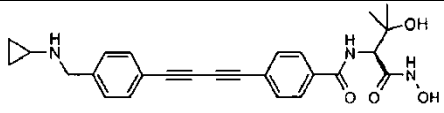
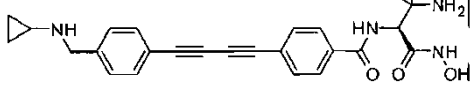
40 Se preparó como se ha descrito en el Método 5-A usando el compuesto 8 (407 mg, 0,91 mmol) para proporcionar el compuesto en bruto 87-1. El producto en bruto se purificó por el Método de purificación A para proporcionar la sal TFA del compuesto deseado 87-1 (266 mg, 18%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: [M+H]⁺ = 445,5; Tiempo de ret. (Método A) 3,10 min.

Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
87-1	0,96	266	53,3	99,6	445,1	3,10

¹ Basado en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento.

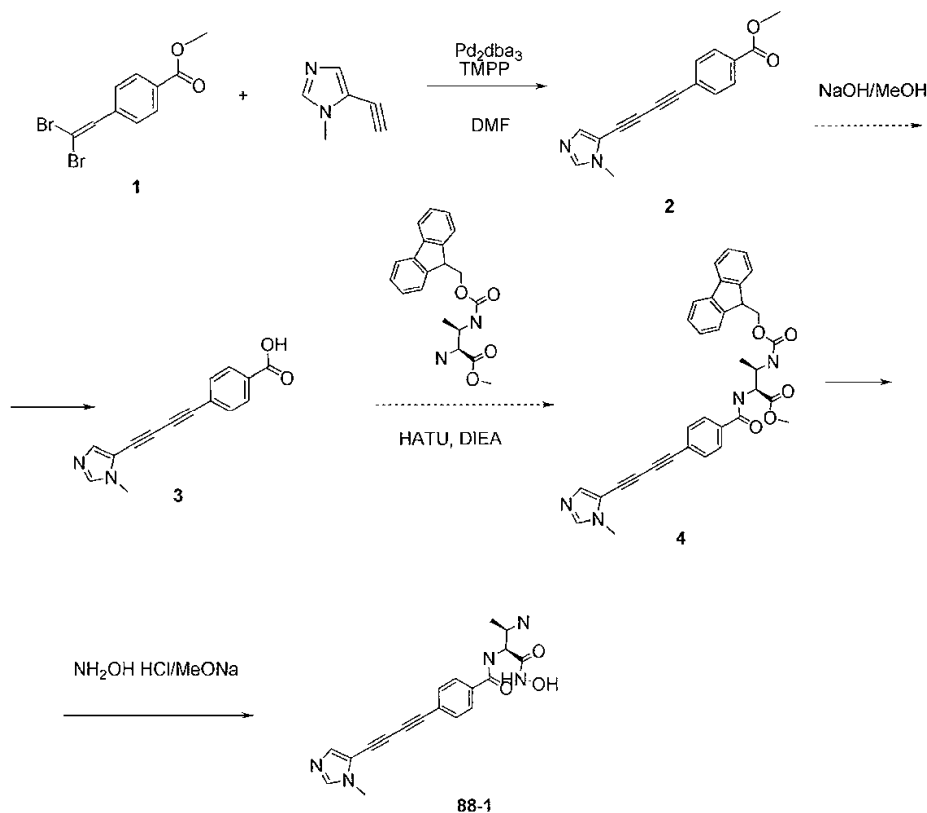
² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente usando el aminoácido apropiado.

Compuesto n.º	Estructura	[MH ⁺] (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC- Ms
87-2	(Ejemplo de referencia) 	432,3	4,64	A
87-3	(Ejemplo de referencia) 	446,3	4,90	A
87-4		4,07	445,5	A

Ejemplo 88

5 Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-buta-1,3-diinil]-benzamida (88-1) (Ejemplo de referencia)



Síntesis de éster metílico del ácido 4-[4-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-buta-1,3-diinil]-benzoico (2)

10 Se preparó como se ha descrito en el Método 1-B usando 5-etinil-1-metil-1H-imidazol (220 mg, 2,10 mmol) y 4-(2,2-dibromovinil)benzoato de metilo (700 mg, 2,18 mmol) y se purificó por el Método de Purificación B para proporcionar la sal TFA del compuesto deseado 2 (482 mg, 59%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 265,1; Tiempo de ret. (Método A) 3,97 min.

Síntesis de ácido 4-[4-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-buta-1,3-diinil]-benzoico (3)

Se preparó como se ha descrito en el Método 2-A (Método 2-B para derivados de piridilo) usando el compuesto **2** (482 mg, 1,83 mmol) para proporcionar el compuesto deseado **3** (334 mg, 73%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: $[M+H]^+$ = 250,9; Tiempo de ret. (Método A) 3,13 min.

5 **Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2-[4-[4-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-buta-1,3-diinil]-benzoilamino]-butírico (4)**

Se preparó como se ha descrito en el Método 3-A usando el compuesto **3** (100 mg, 0,40 mmol) y (2S,3R)Fmoc-3-Me-Dap(OMe) HCl (164 mg, 0,67 mmol) para proporcionar el compuesto deseado **4** (235 mg). LC-MS: $[M+H]^+$ = 586,7; Tiempo de ret. (Método A) 5,21 min.

10 **Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-buta-1,3-diinil]-benzamida (88-1)**

Reactivo	PM, d	Equiv.	mmol	mg, ml
Compuesto 4	586,65	1,0	0,4	235 mg
NH ₂ OH x HCl	69,49	6,14	1,72	120 mg
MeONa al 25 % en MeOH				0,5 ml
THF				1 ml
MeOH				2,5 ml

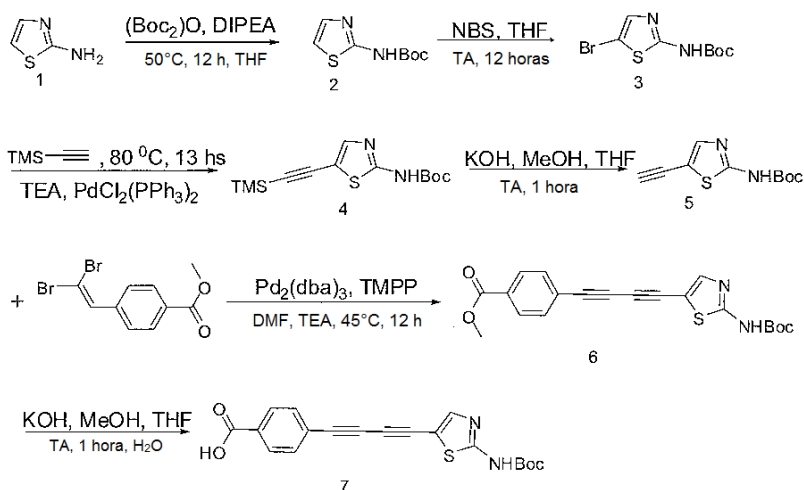
15 El Compuesto **88-1** se preparó usando el **Método General para la formación de hidroxamato**. La comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró un pico de producto principal (Tiempo de ret. (Método A) 2,03 min, MH^+ = 366,2). El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa a escala preparativa (columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å, 30 x 100 mm, caudal: 20 ml/min, fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua, fase móvil B: TFA al 0,1 %/ACN, gradiente de elución de 15 % de B a 40 % de B durante 60 min, detección MS). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto diana **88-1** (112,4 mg, 47,3% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: TR (Método A) 2,13 min; $[M+H]$ 366,3 (C₁₉H₁₉N₅O₃+H, requiere 366,4).

20

Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	$[M+H]$	Tiempo de retención (min) ²
88-1	0,4	112,4	47,3	98,8	366,2	2,13

¹ Basado en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento.

² Usando el Método Analítico A de LC-MS.



Tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo 2

Una solución de tiazol-2-amina (10,0 g, 0,10 mol, 1,0 equiv.), (Boc₂O) (26,2 g, 0,12 mol, 1,2 equiv.) y DIPEA (25,8 g, 0,20 mol, 2,0 equiv.) en THF (150 ml) se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió EtOAc (300 ml). Después, la capa orgánica se lavó con agua (250 ml x 2) y salmuera (250 ml x 2), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el producto diana (6,3 g, 31,5 %). [M+1]: 201,1

5-Bromotiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo 3

Una suspensión de NBS (6,2 g, 34,6 mmol, 1,1 equiv.) y tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (6,3 g, 31,5 mmol, 1,0 equiv.) en THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto diana (6,5 g, 73,9%)

5-((Trimetilsilil)etnil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo 4

Una mezcla de 5-bromotiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (6,5 g, 23,3 mmol, 1,0 equiv.), etniltrimetilsilano (3,4 g, 34,9 mmol, 1,5 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,16 g, 0,23 mmol, 0,01 equiv.), CuI (0,14 mg, 0,84 mmol, 0,03 equiv.) en TEA (50 ml) se agitó a 80 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (500 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con agua (200 ml x 2) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto diana (1,5 g, 30 %).

5-Etiniltiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo 5

Una solución de 5-((trimetilsilil)etnil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (1,50 g, 5,1 mmol, 1,0 equiv.) en THF (50 ml) se trató con KOH/metanol (10,2 mmol, 0,57 g/10 ml, 2 equiv.) lentamente por debajo de 10 °C y después se dejó que la mezcla reaccionara a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se secó *al vacío* durante una noche para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 96%)

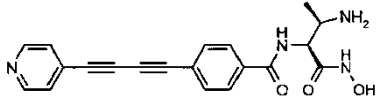
4-((2-(terc-Butoxicarbonilamino)tiazol-5-il)buta-1,3-diinil)benzoato de metilo 6

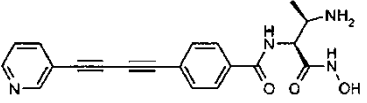
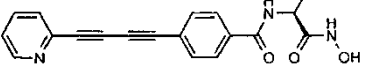
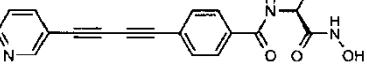
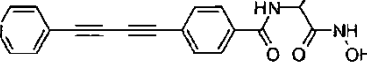
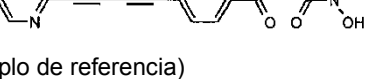
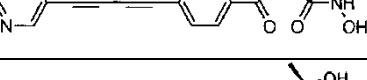
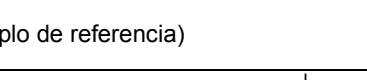
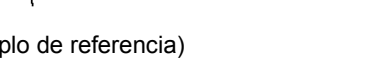
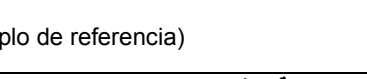
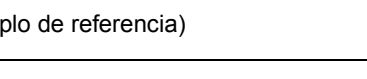
Una mezcla de 4-((2,2-dibromovinil)benzoato de metilo (1,10 g, 5,4 mmol, 1,1 equiv.), 5-etiniltiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (1,70 g, 4,9 mmol, 1,0 equiv.), Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0,01 mmol, 0,02 equiv.), TMPP (14 mg, 0,02 mmol, 0,04 equiv.) y TEA (97 mg, 9,8 mmol, 2 equiv.) en DMF (20 ml) se agitó a 45°C durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con agua (100 ml x 2) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto diana (0,9 g, 46%). ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,50 (s, 9 H), 3,87 (s, 3 H), 7,74 (dd, J=2,4 Hz, 6,4 Hz), 7,93 (s, 1 H), 7,99 (dd, J=2,0 Hz, 6,0 Hz), 12,09 (s, 1 H).

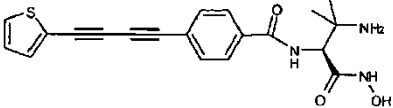
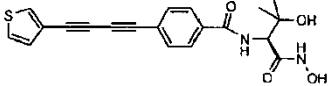
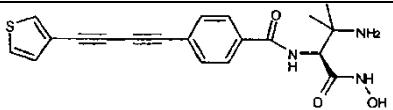
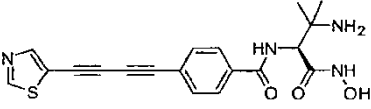
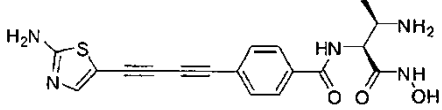
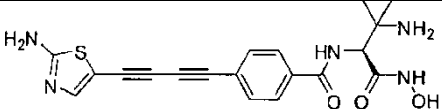
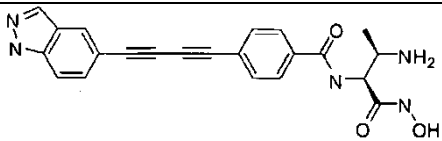
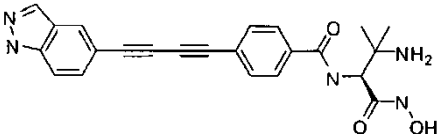
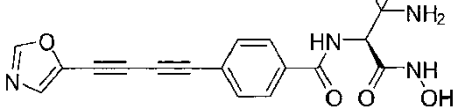
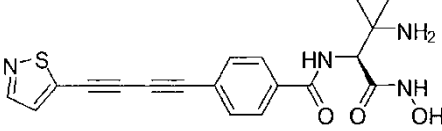
Ácido 4-((2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-5-il)buta-1,3-diinil)benzoico 7

A una solución de 4-((2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-5-il)buta-1,3-diinil) benzoato de metilo (0,9 g, 2,4 mmol, 1 equiv.) en THF (10 ml) y MeOH (10 ml), se le añadió NaOH ac. 2 M (2,0 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se acidificó a un valor de pH de 1-2 con HCl al 10 %. El sólido formado se recogió por filtración y se lavó con agua (2 x 10 ml) y MeOH enfriado con hielo (10 ml). El filtrado se secó al vacío durante una noche para dar el producto final (650 mg, 71 %). [M+1]: 369,0, ¹H RMN: (400 MHz), DMSO-*d*₆): δ 1,50 (s, 9 H), 7,68 (d, J=6,0 Hz), 7,91 (s, 1 H), 7,97 (d, J=6,4 Hz). El compuesto **7** se usó para la síntesis de los compuestos **88-17** y **88-18** usando los aminoácidos apropiados.

Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente usando el aminoácido y la desprotección apropiados.

Compuesto n.º	Estructura	Tiempo de retención (min)	MH ⁺ (m/z)	Método de HPLC-MS
88-2	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	2,67	363,5	A

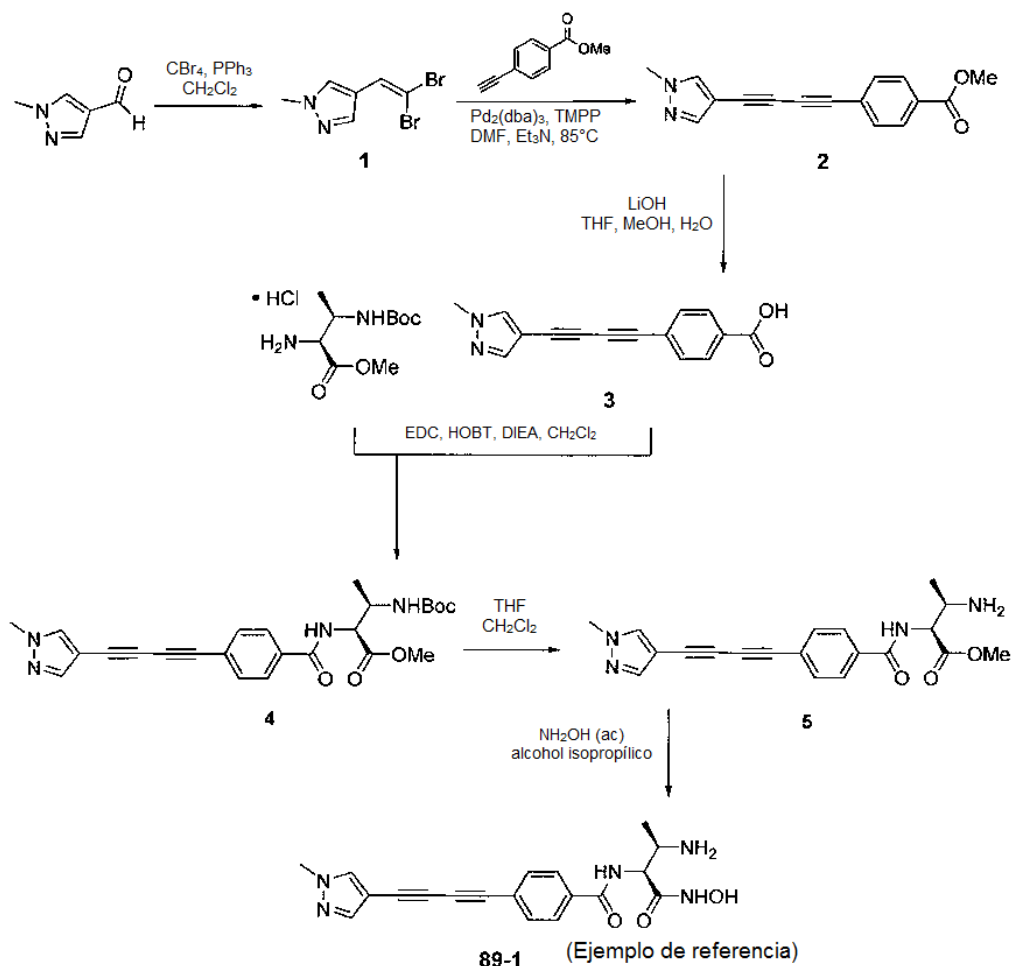
Compuesto n.º	Estructura	Tiempo de retención (min)	MH ⁺ (m/z)	Método de HPLC-MS
88-3	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	3,44	363,5	A
88-4	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	3,77	363,5	A
88-5	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	4,30	378,3	A
88-6		2,36	377,1	A
88-7	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	3,41	378,3	A
88-8		3,71	377,8	A
88-9	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	2,84	367,1	A
88-10	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	3,13	381,1	A
88-11	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	4,82 ¹	383,3	A
88-12	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	6,22 ²	367,9	B

Compuesto n.º	Estructura	Tiempo de retención (min)	MH ⁺ (m/z)	Método de HPLC-MS
88-13		4,36 ²	382,0	B
88-14	 (Ejemplo de referencia)	4,77	383,2	A
88-15		4,31	382,0	B
88-16		4,95	383,1	A
88-17	 (Ejemplo de referencia)	3,08	383,9	A
88-18		3,08	383,9	A
88-19	 (Ejemplo de referencia)		401,4	
88-20			405 esp.	
88-21			366,1 esp.	A
88-22			382 esp.	A

Compuesto n.º	Estructura	Tiempo de retención (min)	MH ⁺ (m/z)	Método de HPLC-MS
88-23			366,1 esp.	
88-24			382 esp.	

Ejemplo 89

N-((2S,3R)-3-amino-1-(hidroxiamino)-1-oxobutan-2-il)-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)buta-1,3-diinil)benzamida



5 Síntesis de 4-(2,2-dibromovinil)-1-metil-1H-pirazol (1)

El 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,00 g, 9,08 mmol) y tetrabromuro de carbono (3,16 g, 9,54 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (27 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Después, a esta solución enfriada se le añadió PPh₃ (5,01 g, 19,1 mmol) en cuatro porciones durante 5 min. Después, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se diluyó con hexanos (30 ml) y se agitó durante 15 min. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50 %/Hex) para proporcionar el producto deseado 1 en forma de un sólido de color blanco (1,72 g, 71 %). LC-MS [M+H]⁺ = 266,8 (Teórico,

$C_6H_7Br_2N_2^+ = 266,9$.

Síntesis de 4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)buta-1,3-diinil)benzoato de metilo (2)

El 4-etinilbenzoato de metilo (1,09 g, 6,79 mmol) y el compuesto **1** (1,72 g, 6,47 mmol) se disolvieron en DMF (65 ml) y esta solución se desoxigenó burbujando N_2 a través de ella durante 10 min. Después, a esta solución desoxigenada se le añadió Et_3N (1,3 ml, 9,39 mmol). Después, se burbujó N_2 a su través durante 5 min más, seguido de la adición de $Pd_2(dba)_3$ (0,060 g, 0,065 mmol) y tri(4-metoxifenil)fosfina (0,091 g, 0,259 mmol). Después, la solución de color pardo oscuro se dejó en agitación a 80 °C durante 18 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua desionizada (3 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se *concentró al vacío*. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado **2** en forma de un sólido de color amarillo (1,03 g, 60 %). LC-MS $[M+H]^+ = 265,0$ (Teórico, $C_{16}H_{13}N_2O_2^+ = 265,1$).

Síntesis de ácido 4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)buta-1,3-diinil)benzoico (3)

A una solución del compuesto **2** (1,03 g, 3,90 mmol) en una mezcla de THF (13 ml), MeOH (13 ml) y agua (13 ml) se le añadió LiOH monohidrato (0,491 g, 11,7 mmol) en una porción. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. El pH de la solución se ajustó con HCl acuoso (1,0 N) y $NaHCO_3$ acuoso (sat.) a pH ~7,5. Después, la solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se *concentró al vacío* para proporcionar el producto deseado **3** (0,400 g, 41 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS $[M+H]^+ = 251,0$ (Teórico, $C_{15}H_{11}N_2O_2^+ = 251,1$).

Síntesis de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)buta-1,3-diinil)benzamido)butanoato de (2S,3R)-metilo (4)

El compuesto **3** (0,400 g, 1,60 mmol), 3-(Boc)-2-aminobutanoato de (2S,3R)-metilo HCl (0,473 g, 1,76 mmol), EDC (0,613 g, 3,20 mmol) y HOBT (0,432 g, 3,20 mmol) se suspendieron en CH_2Cl_2 anhidro (16 ml). A esta suspensión se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1,04 ml, 6,40 mmol) en una porción. Después, la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la solución se *concentró al vacío* y el sólido en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado **4** (0,785 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanquecino. 1H RMN (DMSO) δ 8,43 (d, J = 8,4, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,9, 2H) 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,3, 2H) 7,00 (d, J = 9,7, 1H), 4,62 (dd, J = 4,2, 8,2, 1H) 4,22-4,27 (m, 1H) 3,86 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,11 (d, J = 7,0, 3H).

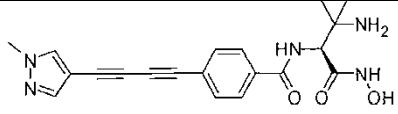
Síntesis de 3-amino-2-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)buta-1,3-diinil)benzamido)butanoato de (2S,3R)-metilo (5)

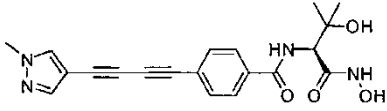
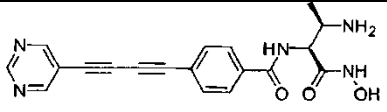
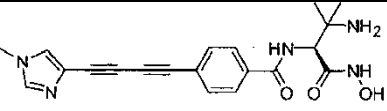
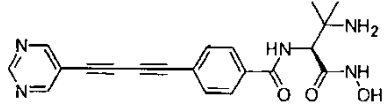
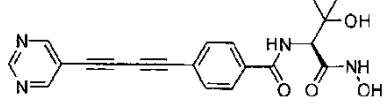
A una solución del compuesto **4** (0,286 g, 0,616 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió lentamente TFA (2 ml). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h y después se *concentró al vacío*. Después, el aceite espeso se destiló azeotrópicamente con CH_2Cl_2 (3 x) para proporcionar la sal TFA del producto deseado **5** (0,284 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS $[M+H]^+ = 365,1$ (Teórico, $C_{20}H_{21}N_4O_3^+ = 365,2$).

Síntesis de N-((2S,3R)-3-amino-1-(hidroxiamino)-1-oxobutan-2-il)-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)buta-1,3-diinil)benzamida (89-1)

La sal TFA de **5** (0,284 g, 0,616 mmol) se disolvió en alcohol isopropílico (6 ml), se añadió en una porción la solución de hidroxilamina (0,81 ml, 12,3 mmol) a temperatura ambiente y la solución se dejó en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. Los volátiles se *retiraron al vacío* y el material en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 5-30 %/ H_2O , con TFA al 0,1 %) y después se liofilizó a sequedad para proporcionar el producto deseado (89-1) (0,090 g, 40 %) en forma de un sólido de color blanco; LC-MS $[M+H]^+ = 366,1$ (Teórico, $C_{19}H_{20}N_5O_3^+ = 366,2$).

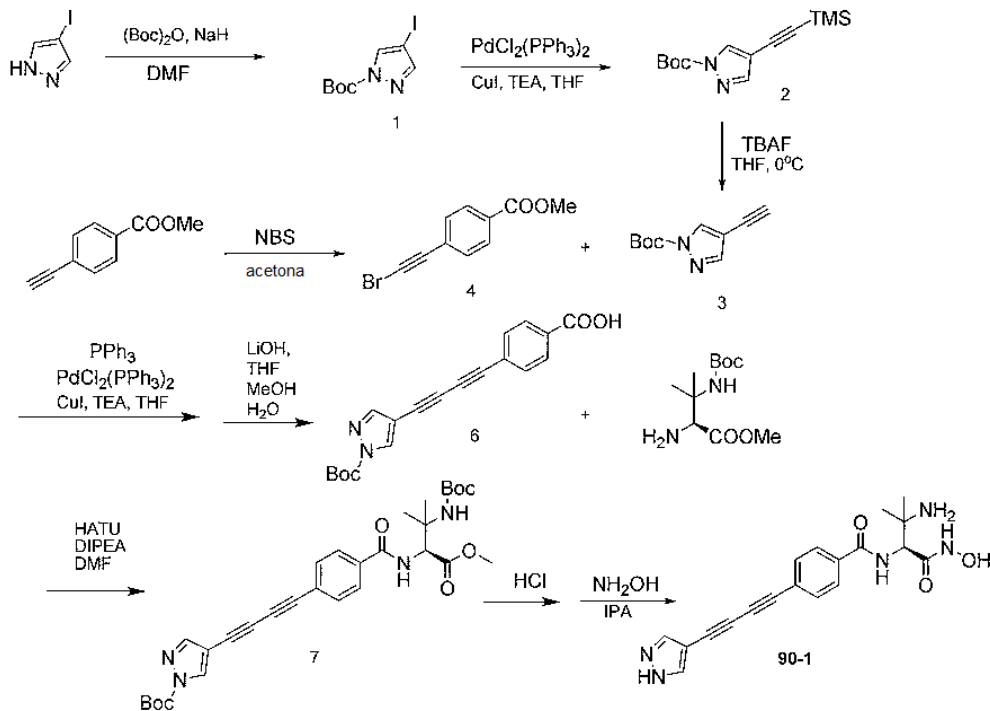
Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente.

Compuesto n.º	Estructura	Tiempo de retención (min)	MH^+ (m/z)	Método de HPLC-MS
89-2		4,71	380,3	A

Compuesto n.º	Estructura	Tiempo de retención (min)	MH ⁺ (m/z)	Método de HPLC-MS
89-3	 (Ejemplo de referencia)	5,43	381,1	A
89-4	 (Ejemplo de referencia)	3,99	364,3	A
89-5	 (Ejemplo de referencia)	2,46	380,3	A
89-6	 (Ejemplo de referencia)	4,26	378,3	A
89-7	 (Ejemplo de referencia)	4,96	379,1	A

Ejemplo 90

Síntesis de (S)-4-((1H-pirazol-4-il)buta-1,3-diinil)-N-(3-amino-1-(hidroxiamino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida (90-1)



Síntesis de 4-yodo-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1)

Se añadió NaH (247 mg, 6,18 mmol) a la solución en DMF (50 ml) de 4-yodo-1H-pirazol (1,0 g, 5,15 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A la reacción se le añadió (Boc)₂O (1,68 g, 7,76 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a t.a. y se agitó durante una noche. Se añadió H₂O (200 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con H₂O (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml) y se secaron con Na₂SO₄ y el producto en bruto se purificó con una columna ISCO de fase normal (EtOAc al 0-20 %/DCM). El compuesto 20 (1,3 g) se obtuvo con un rendimiento del 86 %.

Síntesis de 4-(trimetilsilil)etnil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (2)

El THF se desgasificó pasándolo a través de gas N₂ durante 30 min. Se añadió TEA (6,0 ml, 11,5 mmol) a la solución en THF (20 ml) del Compuesto 1 (1,69 g, 5,75 mmol), Trimetilsililetino (845 mg, 8,63 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (404 mg, 0,575 mmol) y CuI (109 mg, 0,575 mmol). La reacción se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. La solución orgánica se lavó con H₂O y salmuera y se secó con Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó con una columna ISCO de fase normal. El producto en bruto se purificó con una columna ISCO de fase normal (EtOAc al 0-2 %/DCM). Se obtuvo el Compuesto 21 (1,02 g, 67,2%)

Síntesis de 4-etnil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (3)

Se añadió TBAF (5,2 ml, 1,0 M en THF) a la solución en THF (10 ml) del Compuesto 2 (1,02 g, 3,46 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. El THF se retiró y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con H₂O y salmuera y se secó con Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó con una columna ISCO de fase normal. El producto en bruto se purificó con una columna ISCO de fase normal (EtOAc al 0-30 %/hexano). Se obtuvo el Compuesto 3 (362,3 mg, 54,5 %).

Síntesis de 4-(bromoetnil)benzoato de metilo (4)

Se añadió NBS (13,4 g, 75 mmol) a la solución en acetona (250 ml) de éster metílico 4-etnil-benzoico (8 g, 50 mmol) y CF₃COOAg (850 mg, 5 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se vertió en hielo-agua (500 ml) y se agitó durante 30 min. Después de la separación, la capa de H₂O se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con H₂O (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml) y se secaron con Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó con una columna ISCO de fase normal (EtOAc al 0-50 %/hexano). Se obtuvo el Compuesto 27 (12,0 g, 100%).

Síntesis de 4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)buta-1,3-diinil)benzoato de metilo (5)

El THF se desgasificó pasándolo a través de gas N₂ durante 30 min. Se añadió TEA a la solución en THF (10 ml) del compuesto 3 (362 mg, 1,89 mmol), el Compuesto 4 (666 mg, 2,27 mmol), PdCl₂(PPh₂)₂ (133 mg, 0,189 mmol), PPh₃ (25 mg, 0,095 mmol) y CuI (36 mg, 0,189 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 30 min seguido de la adición de CuI. La reacción se calentó a 45 °C durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. La solución orgánica se lavó con H₂O y salmuera y se secó con Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó con una columna ISCO de fase normal. El producto en bruto se purificó con una columna ISCO de fase normal (EtOAc al 0-50 %/hexano). Se obtuvo el Compuesto 28 (150 mg, 19,7%)

Síntesis de ácido 4-((1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)buta-1,3-diinil)benzoico (6)

El Compuesto 6 (120 mg, 94%) se preparó usando el **Método General** para hidrólisis básica y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilbuta-1,3-diinil)benzamido)-3-metilbutanoato de metilo (7)

El Compuesto 7 (100 mg, 48%) se acopló a BocDAP-OMe usando el **Método General para el acoplamiento de HATU** y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Síntesis de 2-(4-((1H-pirazol-4-il)buta-1,3-diinil)benzamido)-3-amino-3-metilbutanoato de (S)-metilo (8)

El Compuesto 8 se preparó usando el **Método General para la desprotección de Boc** y se usó en la siguiente etapa sin purificación. Compuesto 8 (65 mg, 100 %)

Síntesis de (S)-4-((1H-pirazol-4-il)buta-1,3-diinil)-N-(3-amino-1-(hidroxiamino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida (90-1)

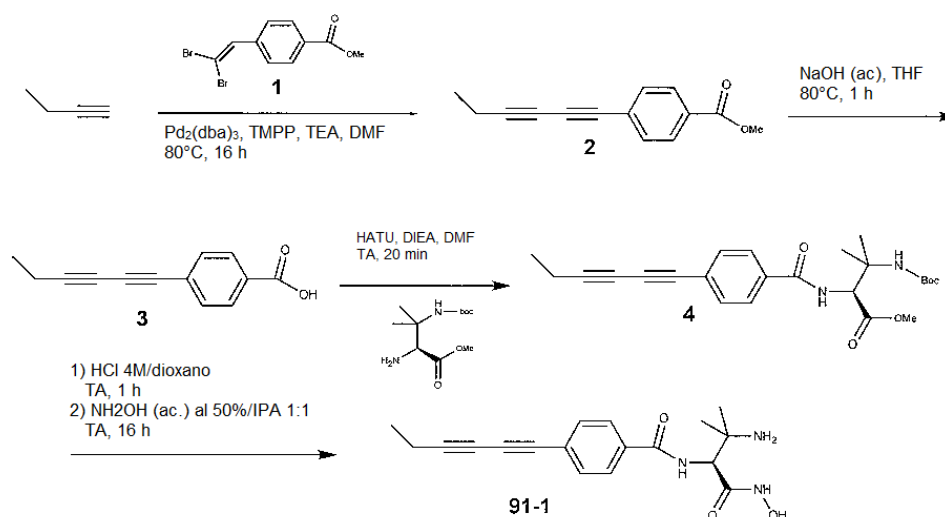
El producto diana (33 mg, 50 %, m+z = 366,66) se preparó siguiendo el **Método General 3-A para hidroxamato** (Formación de hidroxiamida, acuosa).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el procedimiento anterior con el ácido y la amina correspondiente.

Compuesto n.º	Estructura	Tiempo de retención (min)	MH ⁺ (m/z)	Método de HPLC-MS
90-2			393,7	A
90-3			416,6	A

Ejemplo 91

N-((S)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-2-metil-propil)-4-hexa-1,3-diinil-benzamida (91-1)



5 Síntesis de éster metílico del ácido 4-hexa-1,3-diinil-benzoico (2)

En una solución de éster metílico del ácido 4-(2,2-dibromo-vinil)-benzoico (1) (1,5 g, 4,69 mmol), Pd₂dba₃ (45 mg, 1 % en mol), TMPP (60 mg, 4 % en mol) y TEA (1,94 ml, 14,1 mmol) en DMF (15 ml), enfriada en un baño de hielo seco/acetonitrilo, se introdujo 1-butina (0,75 ml, 9,4 mmol) por condensación en un condensador de dedo frío a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se *concentraron al vacío* para dar un sólido pegajoso de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal sobre una unidad CombiFlash® Companion™ equipada con columna ultrarrápida Luknova (40 g de gel de sílice, tamaño de partículas promedio de 40-60 µm, tamaño del poro de 60 Å); caudal: 40 ml/min; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOAc; gradiente de elución de 0 % de B a 30 % de B durante 70 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se *concentraron al vacío* para dar el compuesto diana 2 (1,093 mg, 110 %) en forma de un sólido ligeramente pegajoso de color pardo claro. LC-MS: TR (Método A) 6,67 min; compuesto significativamente no ionizable. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (3H, t), 2,35 (2H, c), 3,9 (3H, s), 7,6 (2H, d), 8,0 (2H, d).

20 Síntesis de ácido 4-hexa-1,3-diinil-benzoico (3)

Al compuesto 2 (4,69 mmol) se le añadieron THF (8 ml) y NaOH 3 M (ac.) (12 ml, 36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml), se enfrió en un baño de hielo/agua, se acidificó a pH 3 con H₃PO₄ al 10 % (ac.) y se filtró. Los sólidos se lavaron con agua (3 x 50 ml) y se secaron por liofilización para dar el compuesto diana 3 (766,9 mg, 83,4% a partir de 1) en forma de un sólido de

color blanquecino. LC-MS: TR (Método A) 5,38 min; compuesto significativamente no ionizable.

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-hexa-1,3-diinil-benzoilamino)-3-metil-butírico (4)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 3	198,22	1,0	96,1 mg	0,485
dimetil DAP quiral	246,31	1,1	133 mg	0,540
HATU	380,2	1,2	224 mg	0,589
DIEA	129,25	3,0	0,256 ml	1,47
DMF			4 ml	

- 5 El compuesto **4** (231,6 mg, 112%) en forma de un sólido pegajoso de color ámbar se preparó usando el **Método General para acoplamiento de HATU** y se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: TR (Método A) 6,90 min; [M+H] 427,1 (C₂₄H₃₀N₂O₅+H, requiere 427,53).

Síntesis de N-((S)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-2-metil-propil)-4-hexa-1,3-diinil-benzamida (91-1)

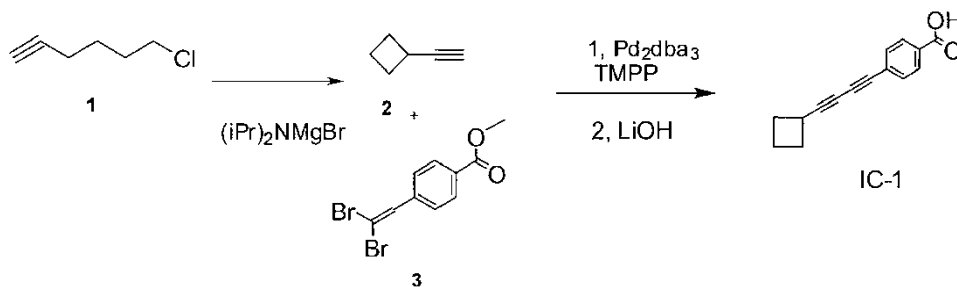
- 10 Al compuesto **4** (~0,485 mmol) se le añadió HCl 4 M/dioxano (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se retiraron *al vacío* para dar un sólido pegajoso de color ámbar. LC-MS: TR (Método A) 4,31 min; [M+H] 327,1 (C₁₉H₂₂N₂O₃+H, requiere 327,41). Al sólido se le añadió alcohol isopropílico (4 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua durante 5 min. A la mezcla se le añadió NH₂OH (50 %, ac.) (4 ml), gota a gota para los primeros 2 ml. La mezcla de reacción se dejó en agitación en un baño de hielo durante 5 min y después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. El volumen de disolvente se redujo aproximadamente a la mitad en una corriente de nitrógeno y se añadió agua (10 ml). La suspensión se agitó minuciosamente (vibromezclador y sonicación), se centrifugó y el sobrenadante se desechó. Al sólido se le añadió agua (10 ml) y la suspensión se agitó minuciosamente, se centrifugó y el sobrenadante se desechó. El sólido húmedo se secó por liofilización para dar producto en bruto (127 mg, 80,3% rendimiento en bruto a partir de 3) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa a escala preparativa (columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å, 30 x 100 mm, caudal: 20 ml/min, fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua, fase móvil B: TFA al 0,1 %/ACN, gradiente de elución de 15 % de B a 40 % de B durante 60 min, detección MS). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto diana **91-1** (64,8 mg, 30,3% de rendimiento a partir de 3, 37,8% de recuperación de producto en bruto) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: TR (Método A) 3,77 min; [M+H] 328,3 (C₁₈H₂₁N₃O₃+H, requiere 328,40).

Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
91-1	0,485	64,8	30,3	98,5	328,3	3,77

¹ Basado en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento.

² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

Ácido intermedio IC-1



Síntesis de ciclobutilacetileno (2)

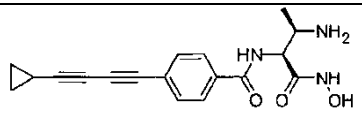
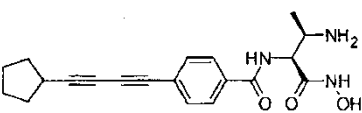
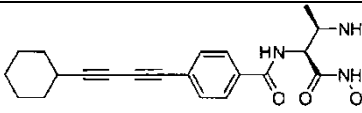
La síntesis se realizó de acuerdo con la patente de EEUU n.º 6.303.057 titulada "Preparación de compuestos de cicloalquilacetileno".

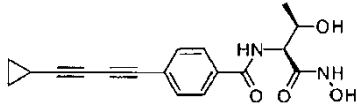
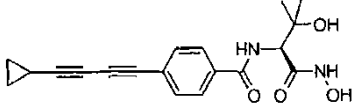
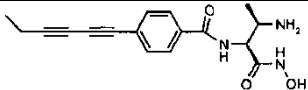
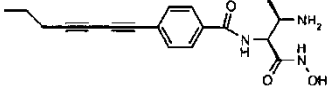
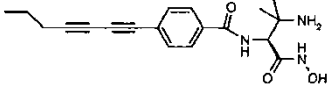
- 5 En un matraz de fondo redondo de 0,5 litros equipado con un embudo de adición y un condensador de reflujo se pusieron diisopropilamina (10,1 g, 0,1 mol) y THF (250 ml). A esta mezcla se le añadió gota a gota bromoetano (59,9 g, 0,55 mol) mediante el embudo de adición a una velocidad tal como para mantener una solución a reflujo. Se desprendió etano durante la adición. Se determinó que la reacción se había completado cuando se consumió todo el magnesio. Este proceso produjo una solución que contenía EtMgBr y (iPr)₂NMgBr. Se añadió gota a gota 6-clorohexina (23,32 g, 0,2 mol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 65 °C durante 36 h. La mezcla de reacción enfriada se vertió en hielo picado. La capa orgánica superior se separó, se lavó 3 veces con agua (3 x 100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se separó por filtración para dar 21,7 g de un líquido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Síntesis de ácido 4-(4-ciclobutil-buta-1,3-diinil)-benzoico (IC-1)

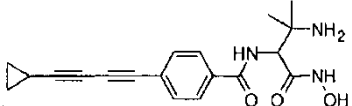
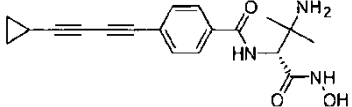
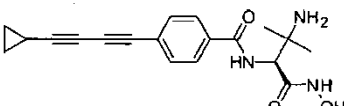
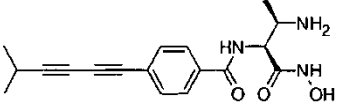
Reactivo	PM	Equiv.	mmol	g, ml
4-(2,2-Dibromovinil)-benzoato de metilo	319,98	1,0	7,8	2,5 g
Ciclobutilacetileno (2)	80,13	1,4	10,93	0,88 g
Tris(dibencilideno- acetona)dipaladio (0)	915,72	0,08	0,065	60 mg
Tris(4-metoxifenil)fosfina	352,36	0,03	0,24	85 mg
TEA DMF (anhidro)	101,19	3,2	25	3,47 ml
				10 ml

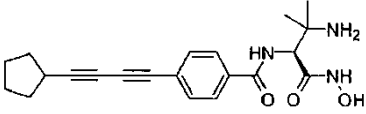
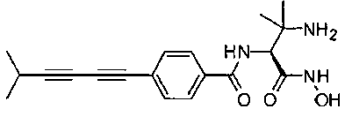
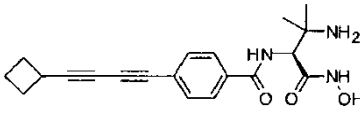
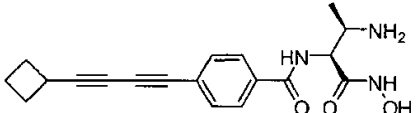
- 15 El éster metílico del ácido 4-(4-ciclobutil-buta-1,3-diinil)-benzoico (4) se preparó y se separó usando el **Método General** para el acoplamiento de Sonogashira*. Rendimiento: 11,3%. (Sólido de color amarillo). La comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró un pico de producto principal (Tiempo de ret. (Método A) 7,58 min, [MH⁺] = 239,2). Este producto se sometió a hidrólisis básica para dar el ácido deseado IC-1, usado para preparar los compuestos 10-16 y 10-17.
- 20 Para la síntesis de los siguientes alquil- y cicloalquil diacetilenos, se usaron acetilenos disponibles en el mercado.

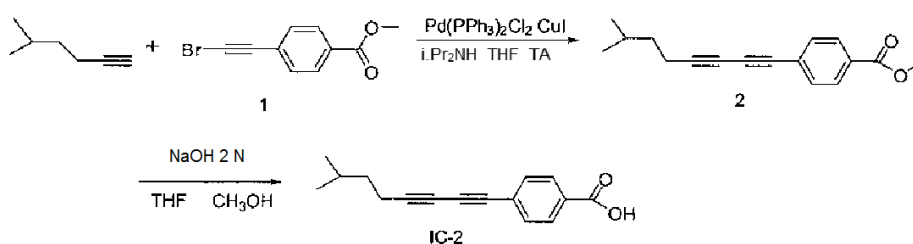
Compuesto n.º	Estructura	Tiempo de retención (min)	MH ⁺ (m/z)	Método de HPLC-MS
91-2	 (Ejemplo de referencia)	5,46	326,3	A
91-3	(Ejemplo de referencia) 	6,79	354,3	A
91-4	 (Ejemplo de referencia)	7,35	368,3	A

Compuesto n.º	Estructura	Tiempo de retención (min)	MH ⁺ (m/z)	Método de HPLC-MS
91-5	 (Ejemplo de referencia)	6,12	327,1	A
91-6	 (Ejemplo de referencia)	6,50	341,1	A
91-7	 (Ejemplo de referencia)	3,64	314,1	A
91-8	 (Ejemplo de referencia)	4,04	328,3	A
91-9		4,14	342,2	A

Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente usando el aminoácido protegido con Boc y desprotección de HCl.

Compuesto n.º	Estructura	Tiempo de retención (min)	MH ⁺ (m/z)	Método de HPLC-MS
91-10		4,01	340,3	A
91-11		3,97	339,9	A
91-12		3,95	340,3	A
91-13	(Ejemplo de referencia) 	4,16	328,3	A

Compuesto n.º	Estructura	Tiempo de retención (min)	MH ⁺ (m/z)	Método de HPLC-MS
91-14		6,95	368,3	A
91-15		6,08	342,6	A
91-16		6,32	354,3	A
91-17	(Ejemplo de referencia) 	3,18	340,2	A

Ácido intermedio IC-2**4-(7-Metilocta-1,3-diinil)benzoato de metilo (2)**

- 5 A una solución desgasificada del compuesto 1 (2,8 g, 11 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,411 g, 0,58 mmol) y CuI (0,11 g, 0,58 mmol) en THF seco (50 ml) se le añadió 5-metilhex-1-ina (1,35 g, 1,86 ml, 14 mmol), seguido gota a gota de diisopropilamina (3,56 g, 4,9 ml, 35,1 mmol). Después de la adición de diisopropilamina, la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó la torta con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP: AE = 100:1) para dar el compuesto 2 (2,25 g, 75 %) en forma de un sólido de color pardo.

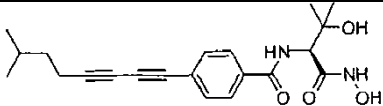
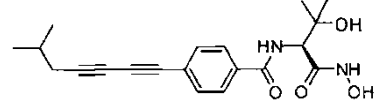
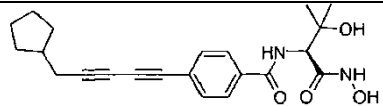
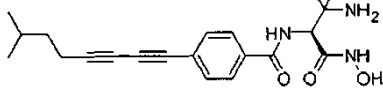
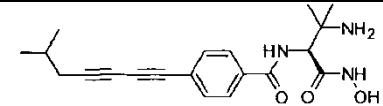
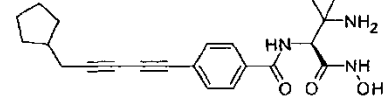
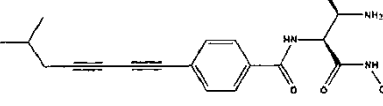
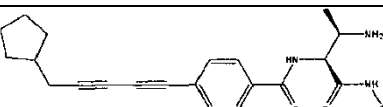
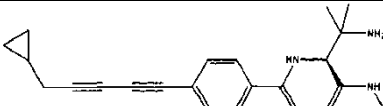
Ácido 4-(7-metilocta-1,3-diinil)benzoico (3)

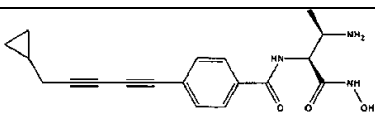
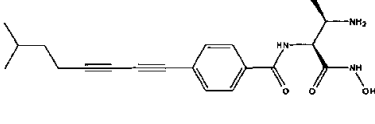
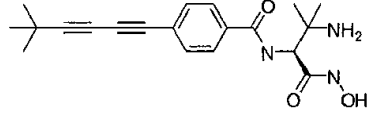
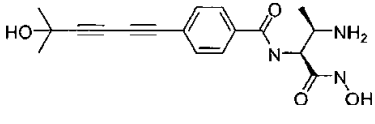
Reactivo	PM	Equiv.	mmol	g, ml
Compuesto 2	254,32	1	8,6	2,15 g
NaOH 2 N	40	2,3	20	10 ml
THF				30 ml
MeOH				10 ml

- 15 El compuesto 3 (1,5 g, 70 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco y se separó usando el **Método General** para hidrólisis básica. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,89 (d, *J*=6,4, 6H), 1,39-1,45 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 1H), 2,44-2,51 (m, 2H), 7,65 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,93 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 13,24 (s, 1H).

Los ácidos intermedios para preparar los siguientes análogos se sintetizaron usando el mismo método sintético que

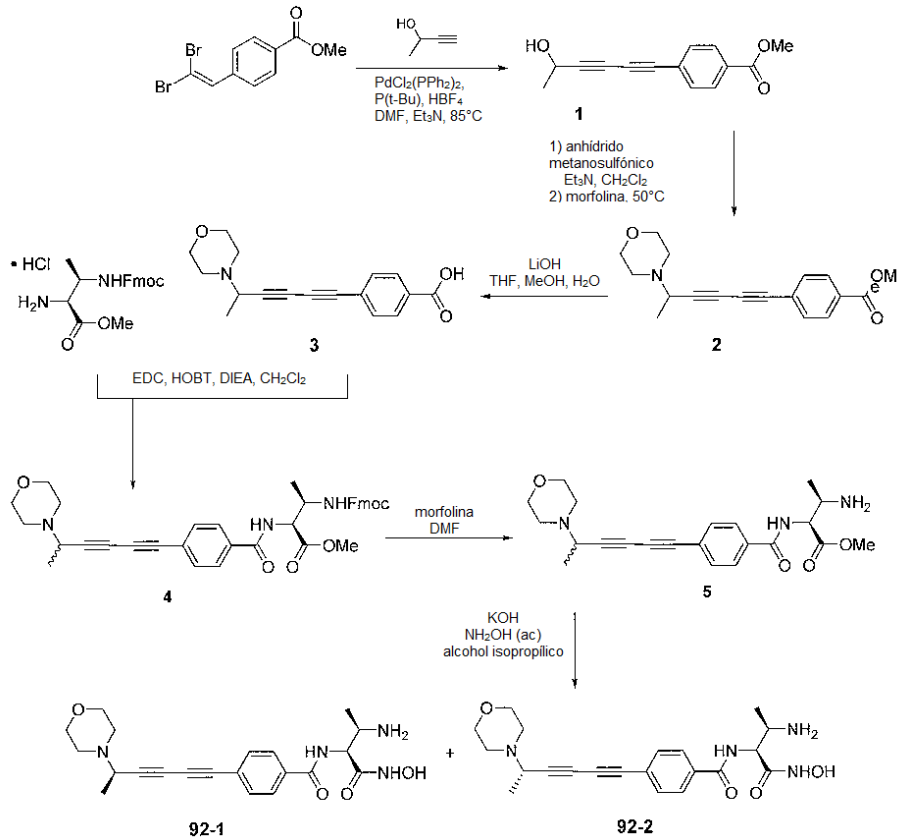
para el compuesto 10-18. Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente usando el aminoácido protegido con Boc y desprotección con HCl.

Compuesto n.º	Estructura	Tiempo de retención (min)	MH ⁺ (m/z)	Método de HPLC-MS
91-18	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	8,55	371,1	A
91-19	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	7,84	357,1	A
91-20	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	8,73	383,1	A
91-21		7,50	370,3	A
91-22		6,90	356,3	A
91-23		7,69	382,3	A
91-24	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	6,67	342,3	A
91-25	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	7,64	368,3	A
91-26		6,43	354,3	A

Compuesto n.º	Estructura	Tiempo de retención (min)	MH ⁺ (m/z)	Método de HPLC-MS
91-27	 (Ejemplo de referencia)	6,22	340,3	A
91-28	 (Ejemplo de referencia)	7,31	356,3	A
91-29			355,2	
91-30	(Ejemplo de referencia) 		344,1	

Ejemplo 92 (Ejemplo de referencia)

N-((2S,3R)-3-amino-1-(hidroxiamino)-1-oxobutan-2-il)-4-((R)-5-morfolinohexa-1,3-diinil)benzamida y N-((2S,3R)-3-amino-1-(hidroxiamino)-1-oxobutan-2-il)-4-((S)-5-morfolinohexa-1,3-diinil)benzamida (92-1 y 92-2)



Síntesis de 4-(5-hidroxihexa-1,3-diinil)benzoato de (rac)-metilo (1)

El 4-(2,2-dibromovinil)benzoato de metilo (3,00 g, 9,38 mmol) se disolvió en DMF (50 ml) y esta solución se desoxigenó burbujeando N₂ a través de ella durante 10 min. Después, a esta solución desoxigenada se le añadieron Et₃N (1,3 ml, 9,39 mmol) y 2-metil-3-buten-2-ol (0,342 g, 4,07 mmol). Después, se burbujeó N₂ a su través durante 5 min más seguido de la adición de PdCl₂(PPh₃)₂ (0,022 g, 0,031 mmol) y P(tBu)₃ HBF₄ (0,036 g, 0,125 mmol). Después, la solución de color pardo oscuro se dejó en agitación a 85 °C durante 3 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua desionizada (3 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se *concentró al vacío*. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/Hex) para proporcionar el producto deseado **1** en forma de un sólido de color pardo (1,10 g, 71 %). LC-MS [M+H]⁺ = 229,1 (Teórico, C₁₅H₁₃O₂⁺ = 229,1).

Síntesis de 4-(5-morfolinohexa-1,3-diinil)benzoato de (rac)-metilo (2)

El compuesto **1** (0,400 g, 1,75 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (20 ml) en una atmósfera de N₂ y se enfrió a 0 °C. A esta solución enfriada se le añadió en una porción anhídrido metanosulfónico (0,336 g, 1,93 mmol) seguido de la lenta adición de Et₃N (0,37 ml, 2,63 mmol). La solución se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min, después se añadió morfolina (5 ml) y la solución se calentó a 50 °C durante 30 min. Después, la solución se retiró del calor y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se *concentró al vacío* y el aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado **2** (0,468 g, 90 %) en forma de un sólido. LC-MS [M+H]⁺ = 298,1 (Teórico, C₁₈H₂₀NO₃⁺ = 298,1).

Síntesis de ácido (rac)-4-(5-morfolinohexa-1,3-diinil)benzoico (3)

A una solución del compuesto **2** (0,468 g, 1,57 mmol) en una mezcla de THF (5 ml), MeOH (5 ml) y agua (5 ml) se le añadió en una porción LiOH monohidrato (0,198 g, 4,71 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Después, los extractos orgánicos volátiles se retiraron cuidadosamente y el pH de la solución acuosa resultante se ajustó con NaHSO₄ (1,0 N) a ~2. La suspensión resultante se filtró al vacío y el sólido se lavó con agua desionizada (1 x 20 ml) para proporcionar el producto deseado **3** (0,445 g, 99%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS [M+H]⁺ = 284,1 (Teórico, C₁₇H₁₈NO₃ = 284,1).

Síntesis de 3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-2-(4-((R)-5-morfolinohexa-1,3-diinil)benzamido)butanoato de (2S,3R)-metilo y 3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-2-(4-((S)-5-morfolinohexa-1,3-diinil)benzamido) butanoato de (2S,3R)-metilo (4)

El compuesto **3** (0,445 g, 1,57 mmol), 3-(Fmoc)-2-aminobutanoato de (2S,3R)-metilo (0,676 g, 1,73 mmol), EDC (0,602 g, 3,14 mmol) y HOBT (0,424 g, 3,14 mmol) se suspendieron en CH₂Cl₂ anhidro (15 ml). A esta suspensión se le añadió en una porción N,N-diisopropiletilamina (1,02 ml, 6,28 mmol). Después, la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la solución se diluyó con agua (20 ml) y CH₂Cl₂ (15 ml) y después las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se *concentraron al vacío*. El sólido en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) para proporcionar la mezcla de diastereómeros deseada **4** (0,785 g, 81 %) en forma de un aceite. LC-MS [M+H]⁺ = 620,3 (Teórico, C₃₇H₃₈N₃O₆⁺ = 620,2).

Síntesis de 3-amino-2-(4-((R)-5-morfolinohexa-1,3-diinil) benzamido)butanoato de (2S,3R)-metilo y 3-amino-2-(4-((S)-5-morfolinohexa-1,3-diinil)benzamido)butanoato de (2S,3R)-metilo (5)

La mezcla de diastereómeros **4** (0,785 g, 1,27 mmol) se disolvió en DMF (13 ml), se añadió en una porción morfolina (2,2 ml, 25,4 mmol) a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 18 h. La suspensión resultante se filtró al vacío y el filtrado se *concentró al vacío*. El sólido en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) para proporcionar la mezcla de diastereómeros deseada **5** (0,307 g, 61 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LC-MS [M+H]⁺ = 398,2 (Teórico, C₂₂H₂₈N₃O₄⁺ = 398,2).

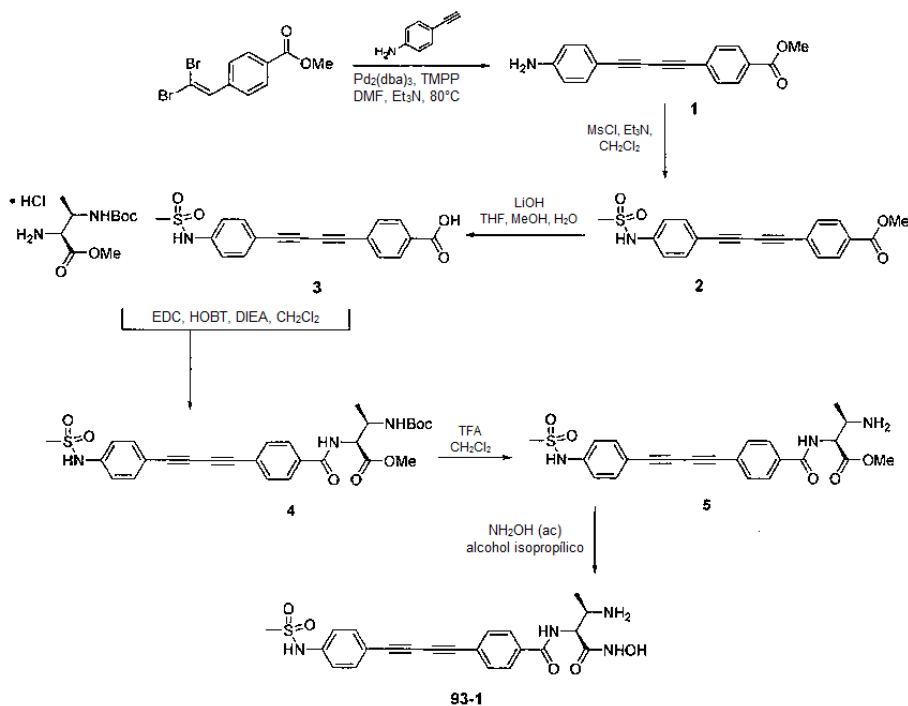
Síntesis de N-((2S,3R)-3-amino-1-(hidroxiamino)-1-oxobutan-2-il)-4-((R)-5-morfolinohexa-1,3-diinil)benzamida (92-1) y N-((2S,3R)-3-amino-1-(hidroxiamino)-1-oxobutan-2-il)-4-((S)-5-morfolinohexa-1,3-diinil)benzamida (92-2)

La mezcla de diastereómeros **5** (0,307 g, 0,722 mmol) se disolvió en alcohol isopropílico (8 ml) y se añadió en una porción la solución de hidroxilamina (1,02 ml, 15,4 mmol) a temperatura ambiente. Después, a esto se le añadió en una porción hidróxido potásico sólido (0,130 g, 2,31 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. Los volátiles se *retiraron al vacío* y el material en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 5-40 %/H₂O, con TFA al 0,1 %) y después se liofilizó a sequedad para proporcionar los dos productos deseados **92-1** (0,0xx g, xx%) en forma de un sólido de color blanco; LC-MS [M+H]⁺ = 399,1 (Teórico, C₂₁H₂₇N₄O₄⁺ = 399,2). ¹H RMN (DMSO) δ 11,31 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,3, 1H), 8,36 (s, 3H), 7,91 (d, J = 8,2, 2H), 7,71 (d, J = 8,0, 2H), 4,33 (c, J = 6,6, 1H), 3,60-3,70 (m, 6H), 2,55-2,65 (m, 4H), 1,37 (d, J = 6,7, 3H), 1,15 (d, J = 8,3, 3H) y **92-2** (0,0xx g, xx%) en forma de un sólido de color blanco; LC-MS [M+H]⁺ = 399,0 (Teórico, C₂₁H₂₇N₄O₄⁺ = 399,2). ¹H RMN (DMSO) δ 11,15 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,6, 1H), 8,05 (s, 3H), 7,96 (d, J = 8,3, 2H), 7,72 (d, J = 8,0, 2H), 4,39-5,41 (m, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,56-3,59 (m, 1H), 2,97-3,09 (m, 4H), 1,49 (d, J = 5,9, 3H).

1,20 (d, 6,4, 3H).

Ejemplo 93 (Ejemplo de referencia)

N-((2S,3R)-3-amino-1-(hidroxiamino)-1-oxobutan-2-il)-4-((4-(metilsulfonamido)fenil)buta-1,3-diinil)benzamida (93-1)



5

Síntesis de 4-((4-aminofenil)buta-1,3-diinil)benzoato de metilo (1)

El 4-(2,2-dibromovinil)benzoato de metilo (2,73 g, 8,54 mmol) y 4-etinilanilina (1,00 g, 8,54 mmol) se disolvieron en DMF (40 ml) y esta solución se desoxigenó burbujando N_2 a través de ella durante 10 min. Después, a esta solución desoxigenada se le añadió Et_3N (3,6 ml, 25,6 mmol). Después, se burbujó N_2 a su través durante 5 min más, seguido de la adición de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,078 g, 0,085 mmol) y tri(4-metoxifenil)fosfina (0,121 g, 0,342 mmol). Después, la solución de color pardo oscuro se dejó en agitación a 80°C durante 18 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua desionizada (3 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró *al vacío*. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado 1 en forma de un sólido de color amarillo (0,671 g, 29%). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 276,0$ (Teórico, $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_2^+ = 276,1$).

15

Síntesis de 4-((4-(metilsulfonamido)fenil)buta-1,3-diinil)benzoato de metilo (2)

A una solución del compuesto 2 (0,370 g, 1,34 mmol) en CH_2Cl_2 (13 ml) se le añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,11 ml, 1,47 mmol), seguido de la adición gota a gota de Et_3N (0,21 ml, 1,47 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl acuoso (1,0 N, 1 x 25 ml), NaHCO_3 acuoso (sat., 1 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml). Después, los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el producto deseado 2 (0,345 g, 73%) en forma de un sólido de color naranja. $^1\text{H RMN}$ (DMSO) δ 7,99 (d, $J = 7,3$, 2H), 7,72-7,80 (m, 4H), 7,62 (d, $J = 7,5$, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

20

Síntesis de ácido 4-((4-(metilsulfonamido)fenil)buta-1,3-diinil)benzoico (3)

A una solución del compuesto 2 (0,345 g, 0,976 mmol) en una mezcla de THF (3 ml), MeOH (3 ml) y agua (3 ml) se le añadió en una porción LiOH monohidrato (0,123 g, 2,93 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 90 min. El pH de la solución se ajustó con HCl acuoso (1,0 N) a $\text{pH} \sim 1$. Después, la solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró *al vacío* el producto deseado 3 (0,176 g, 53%) en forma de un sólido de color amarillo. $^1\text{H RMN}$ (DMSO) δ 10,24 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 7,9$, 2H), 7,71 (d, $J = 8,0$, 2H), 7,60 (d, $J = 8,4$, 2H), 7,23 (d, $J = 8,5$, 2H), 3,09 (s, 3H).

30

Síntesis de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-((4-(metilsulfonamido)fenil)buta-1,3-diinil)benzamido)butanoato de (2S,3R)-metilo (4)

Reactivo	PM	Equiv.	g/ml	mmol
Compuesto 3	339,37	1,0	0,176 g	0,518
3-(Boc)-2-aminobutanoato de (2S,3R)-metilo	268,74	1,1	0,153 g	0,570
EDC	191,70	2,0	0,199 g	1,04
HOBT	135,12	2,0	0,141 g	1,04
N,N-Diisopropiletilamina	129,24	4,0	0,34 ml	2,08
CH ₂ Cl ₂			5 ml	

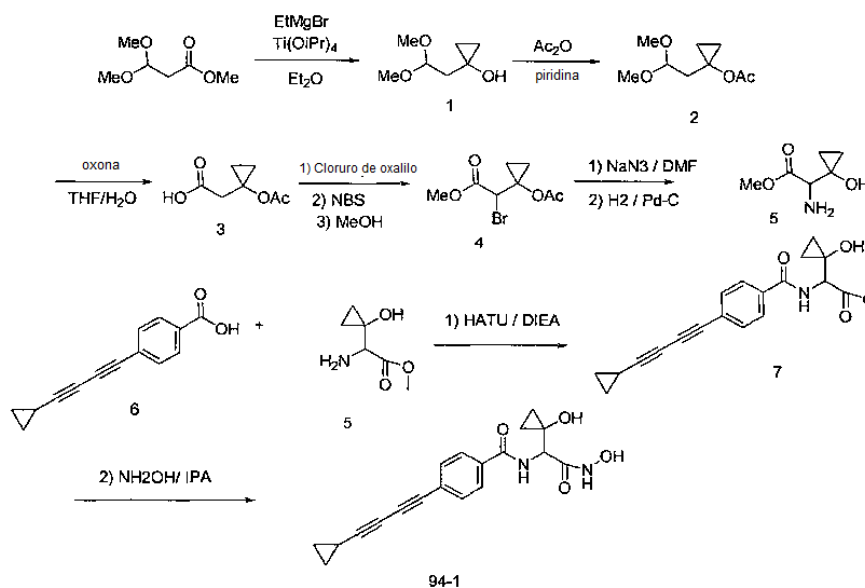
5 El compuesto **4** (0,285 g, 99%) en forma de un sólido de color amarillo se preparó usando el Acoplamiento General de EDC. ¹H RMN (DMSO) δ 10,23 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,2, 1H), 7,92 (d, J = 8,4, 2H) 7,74 (d, J = 8,4, 2H), 7,60 (d, J = 8,6, 2H), 7,23 (d, J = 8,6, 2H) 7,00 (d, J = 9,7, 1H), 4,62 (dd, J = 4,1, 8,5, 1H) 4,22-4,25 (m, 1H) 3,61 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,11 (d, J = 6,8, 3H).

Síntesis de 3-amino-2-(4-((4-(metilsulfonamido)fenil)buta-1,3-diinil)benzamido)butanoato de (2S,3R)-metilo (5)

10 A una solución del compuesto **4** (0,285 g, 0,515 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió lentamente TFA (2 ml). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró *al vacío*. Después, el aceite espeso se destiló azeotrópicamente con CH₂Cl₂ (3 x) para proporcionar la sal TFA del producto deseado **5** (0,284 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS [M+H]⁺ = 454,1 (Teórico, C₂₃H₂₄N₃O₅S⁺ = 454,1).

Síntesis de N-((2S,3R)-3-amino-1-(hidroxiamino)-1-oxobutan-2-il)-((4-(metil sulfonamido)fenil)buta-1,3-diinil)benzamida 93-1

15 La sal TFA de **5** (0,284 g, 0,515 mmol) se disolvió en alcohol isopropílico (6 ml), se añadió en una porción la solución de hidroxilamina (0,68 ml, 10,3 mmol) a temperatura ambiente y la solución se dejó en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron *al vacío* y el material en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 5-40%/H₂O, con TFA al 0,1 %) y después se liofilizó a sequedad para proporcionar el producto deseado (93-1) (0,067 g, 29%) en forma de un sólido de color blanco; LC-MS [M+H]⁺ = 455,1 (Teórico, C₂₂H₂₃N₄O₅S⁺ = 455,1).

Ejemplo 94 (Ejemplo de referencia)**Síntesis de 4-(ciclopropilbuta-1,3-diinil)-N-(2-(hidroxiamino)-1-(1-hidroxiciclopropil)-2-oxoetil)benzamida 94-1**

Síntesis de 1-(2,2-dimetoxietil)ciclopropanol (1)

Una solución de 3,3-dimetoxipropanoato de metilo (28,2 g, 190 mmol) en un matraz de tres bocas equipado con un agitador de hélice se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después, se añadió lentamente el Ti(OiPr)₄ (11,3 ml, 38,1 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 10 min a 0 °C. Después, a esta solución enfriada con agitación vigorosa se le añadió la solución de EtMgBr (158 ml, 475 mmol) mediante una bomba de jeringa a ~3 ml/min. Después de que se completara la adición, se dejó calentar lentamente la solución a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h más. Después, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente agua desionizada (45 ml) con agitación vigorosa. Después de agitar durante 20 min a 0 °C, la mezcla se filtró al vacío a través de una capa de MgSO₄ anhidro. La solución transparente incolora se *concentró al vacío* y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/Hex) para proporcionar el producto deseado (1) en forma de un aceite incoloro transparente (8,60 g, 31 %). ¹H RMN (DMSO) δ 5,04 (s, 1H), 4,62 (t, J = 5,3, 1H), 3,22 (s, 6H), 1,69 (d, J = 5,3, 2H) 0,50 (dd, J = 4,9, 6,9, 2H), 0,37 (dd, J = 4,2, 6,2, 2H).

Síntesis de acetato de 1-(2,2-dimetoxietil)ciclopropil (2)

A una solución del compuesto **1** (8,60 g, 58,8 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadieron secuencialmente DMAP (0,718 g, 5,88 mmol) y piridina (7,13 ml, 88,2 mmol). Después, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota anhídrido acético. Después de que se completara la adición, la solución se agitó a 0 °C durante 10 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después, la solución se lavó con NaHSO₄ acuoso (1,0 N, 2 x 100 ml) y NaHCO₃ acuoso (sat., 2 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se *concentró al vacío*. Se aisló el producto deseado (2) en forma de un aceite incoloro transparente (11,1 g, 99%). ¹H RMN (DMSO) δ 4,50 (t, J = 5,5, 1H), 3,21 (2, 6H), 1,95 (d, J = 5,3, 2H), 1,92 (s, 3H), 0,73-0,78 (m, 2H), 0,66-0,71 (m, 2H).

Síntesis de ácido 2-(1-acetoxiciclopropil)acético (3)

El compuesto **2** (11,1 g, 58,8 mmol) se disolvió en THF (50 ml) y agua (100 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución enfriada se le añadió en porciones Oxone®. Después de que se completara la adición, la suspensión se dejó en agitación a 0 °C durante 10 min y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 8 h a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con H₂O desionizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto (3) se aisló en forma de un aceite incoloro pegajoso (9,1 g, 98%). ¹H RMN (DMSO) δ 2,66 (s, 2H), 1,92 (s, 3H), 0,77-0,85 (m, 4H).

Síntesis de 2-(1-acetoxiciclopropil)-2-bromoacetato de metilo (4)

El compuesto **3** (3,35 g, 21,2 mmol) se disolvió en DCE anhidro (60 ml) en una atmósfera de N₂ y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió lentamente cloruro de tionilo (3,5 g, 30 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 30 min. A temperatura ambiente, se añadieron NBS (4,78 g, 26 mmol) y 4 gotas de HBr concentrado y la solución se calentó a reflujo durante 4 h. Se añadió MeOH (50 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a ta durante 3 h. El disolvente se retiraron a presión reducida, se añadió agua (100 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄) y se *concentró para dar 3,8 g de 4*.

Síntesis de 2-amino-2-(1-hidroxiclopropil)acetato de metilo (5)

El producto de bromuro **4** se redisolvió en DMF seca (20 ml), se añadió NaN₃ (2,05 g, 30 mmol) y se calentó a 85 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se añadieron 5 ml de agua. La capa orgánica se separó, se secó y se *concentró*. El producto (2,6 g) se hidrogenó con Pd-C (1,2 g) (275,79 kPa (40 psi)) durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y la solución de etanol se *concentró para dar 5 (2,42 g)*

Síntesis de 2-(4-(ciclopropilbuta-1,3-diinil)benzamido)-2-(1-hidroxiclopropil)acetato de metilo (7)

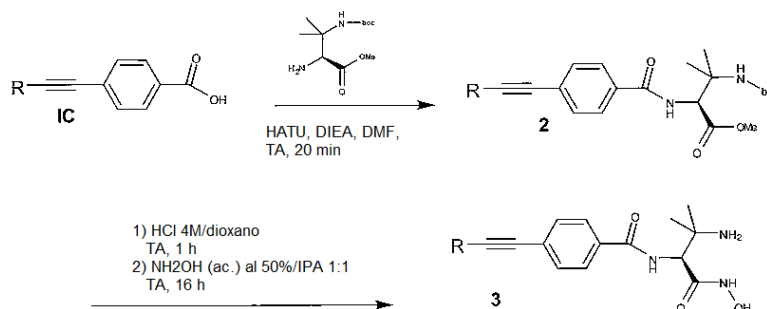
Reactivo	PM	Equiv.	g/ml	mmol
ácido 4-(ciclopropilbuta-1,3-diinil)benzoico	201	1	210 mg	1
2-amino-2-(1-hidroxiclopropil)acetato de metilo	145	2	300 mg	2,06
HATU	380,23	1,0	395 mg	1,05
DIEA	129,24	4	1,2 ml	exceso
CH ₃ CN			10 ml	

El compuesto (7) (172 mg) se preparó usando el **Método General para el acoplamiento de HATU** y se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-Ms (M+1) 338.

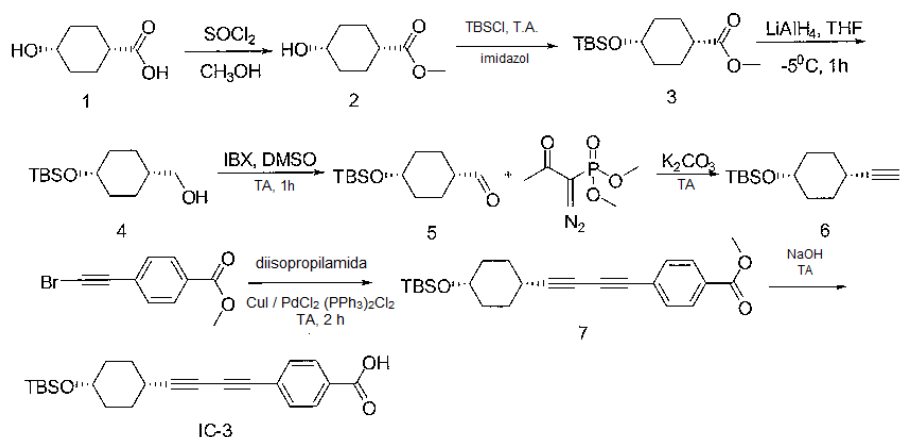
Síntesis de 4-(ciclopropilbuta-1,3-diinil)-N-(2-(hidroxiamino)-1-(1-hidroxiclopropil)-2-oxoetil)benzamida (94-

1)

Se añadió hidroxilamina ac. (2 ml, ac. al 50 %) a una solución agitada del **éster 7** (0,17 g, 0,51 mmol) en isopropanol (15 ml) y se agitó durante 18 h. El exceso de disolvente se retiró y el producto se purificó en una HPLC de fase inversa para dar el compuesto (94-1) (42 mg) LC-MS (M+1) 339: Fórmula Química: C₁₉H₁₈N₂O₄, PM: 338,36.

5 **Ejemplo 95**

El Ejemplo 95 se preparó usando el Método General para el acoplamiento de HATU, Método General para desprotección con Boc y Método General para formación de hidroxamato

Síntesis del Ácido Intermedio IC-3

10

4-hidroxiciclohexanocarboxilato de (1s, 4s)-metilo 2

Se enfrió metanol (104 ml) en un baño de hielo-NaCl y se añadió gota a gota SOCl₂ (15,2 ml). A la solución resultante de HCl en metanol se le añadió el compuesto 1 (15 g, 0,1042 mol, 1,0 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de ese tiempo, el metanol se evaporó y se añadieron otros 104 ml de una solución 2 M de HCl en MeOH, preparada de la misma forma que antes, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante otra hora. El metanol se evaporó de nuevo para dar el compuesto 2 (16,3 g, 99%) en forma de un líquido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,47-1,83 (m, 9H), 2,36-2,51 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,26 (s, 1H)

15

4-(terc-Butildimetilsililoxi) ciclohexanocarboxilato de (1s, 4s)-metilo (3)

A una solución del compuesto 2 (16,3 g, 0,1032 mol, 1,0 equiv.) e imidazol (14,03 g, 0,206 mol, 2,0 equiv.) en DMF seca (100 ml) se le añadió TBSCl (17,1 g, 0,114 mol, 1,1 equiv.) en ocho porciones a 0 °C, y después la mezcla de reacción se calentó a 30 °C y se hizo reaccionar a esta temperatura durante 2 h. La DMF se evaporó, se añadió DCM (150 ml), se lavó con agua (80 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se evaporó el DCM y se purificó con una columna de gel de sílice (AE:EP, 1:50) para dar el compuesto 3 (17 g, 61 %) en forma de un líquido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,032 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,45-1,51 (m, 2H), 1,61-1,68 (m, 4H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,29-2,34 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,89 (s, 1H)

25

(1s, 4s)-4-(terc-butildimetilsililoxi) ciclohexil metanol (4)

A una suspensión agitada de LiAlH₄ (1,9 g, 0,05 mol) en THF seco (50 ml), en una atmósfera de N₂, enfriada a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución del compuesto 3 (17 g, 0,0625 mol) en THF seco (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 0 °C, después se inactivó mediante la adición de Na₂SO₄·10H₂O (5 g), se filtró, el

disolvente se evaporó, y se purificó mediante una columna de gel de sílice (AE: EP, 1:20) para dar el compuesto 4 (10,5 g, 69%) en forma de un aceite espeso. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ 0,02 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,14-1,41 (m, 7H), 1,51-1,55 (m, 2H), 3,17 (t, J=10,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 1H), 4,36 (t, J=10,8 Hz, 1H)

(1s, 4s)-4-terc-butildimetilsililoxi) ciclohexanocarbaldehído (5)

- 5 Se disolvió completamente IBX (14,45 g, 0,052 mol) en DMSO (50 ml) y después se añadió en una porción el compuesto 4 (10,5 g, 0,043 mol) y se hizo reaccionar a 30 °C durante 3 h. Se añadió agua (60 ml) para interrumpir la reacción, se filtró, se añadió AE (100 ml), se lavó con agua (80 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, el AE se evaporó y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (AE:EP, 1:50) para dar el compuesto 5 (6,29 g, 50 %) en forma de un líquido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): 0,021 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,43-1,48 (m, 2H), 1,51-1,60 (M, 4H), 1,67-1,76 (m, 2H), 2,27-2,3 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 9,56 (s, 1H)

Terc-butil ((1s, 4s)-4-etinilciclohexiloxi) dimetilsilano (6)

- 15 A una solución del compuesto 5 (6,29 g, 0,026 mol) y K₂CO₃ (7,18 g, 0,052 mol) en metanol (50 ml) se le añadió 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (5,99 g, 0,031 mol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (50 ml), se lavó con una solución acuosa (5 %) de NaHCO₃ (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro, después de la filtración y la evaporación del disolvente al vacío, para dar el compuesto 6 (3,09 g, 50 %) en forma de un líquido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): 0,025 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,16-1,36 (m, 3H), 1,51 (d, J=4,8 Hz, 2H), 1,74-1,87 (m, 3H), 2,26-2,30 (m, 1H), 2,83-2,86 (m, 1H), 3,6-3,74 (m, 1H)

4-(((1s, 4s)-4-(terc-Butildimetilsililoxi) ciclohexil) buta-1, 3-diinil) benzoato de metilo (7)

Reactivo	PM	Equiv.	mmol	g, ml
Compuesto 6	238,44	1,3	13	3,09 g
4-(Bromoetinil)benzoato de metilo	239,07	1,0	10	2,58g
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	701,9	0,05	0,5	0,38g
CuI	190,45	0,05	0,5	0,1g
Diisopropilamina	101,19	3	30	4,54 ml
THF				50 ml

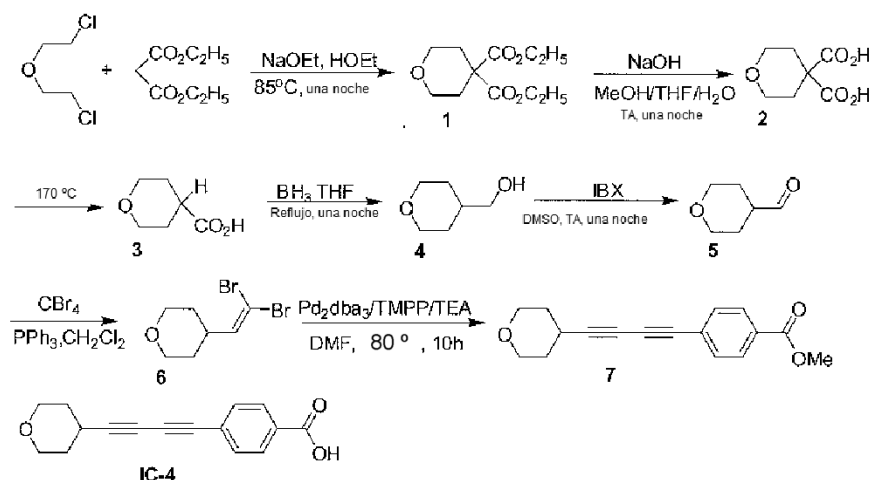
- 20 El compuesto 7 (2,9 g, 58%) en forma de un sólido de color amarillo claro se preparó usando el mismo método que el usado para preparar IC-2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): 0,032 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,23-1,95 (m, 8H), 2,57-2,73 (m, 1H), 3,59-3,77 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 7,67 (d, J=8 Hz, 2H), 7,95 (d, J=8,4 Hz, 2H).

Ácido 4-(((1s, 4s)-4-(terc-butildimetilsililoxi) ciclohexil)buta-1,3-diinil)benzoico (8)

Reactivo	PM	Equiv.	mmol	g, ml
Compuesto 7	396,59	1,0	7,32	2,9g
NaOH (solución 2 N)				7 ml
THF				7 ml
Metanol				7 ml

- 25 El compuesto 8 (2,0g, 71%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco y se separó usando el **Método General** para hidrólisis básica. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): 0,036 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,28-1,95 (m, 8H), 2,57-2,77 (m, 1H), 3,65-3,78 (m, 1H), 7,64 (d, J=8 Hz, 2H), 7,93 (d, J=8,4 Hz, 2H), 13,23 (s, 1H)

Síntesis del Ácido Intermedio IC-4



Tetrahidropiran-4,4-dicarboxilato de dietilo (1)

5 En un baño de hielo, a un matraz de tres bocas se le añadieron 600 ml de EtOH y después se añadieron 23 g (1 mmol) de Na. Después de que se disolviera casi todo el Na, a la solución se le añadieron gota a gota, secuencialmente, 160 ml de malonato de dietilo (1 mol) y 1-cloro-2-(2-cloroeto)etano (118 ml, 1,2 mol) a ta y se agitó durante media hora más. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y se enfrió a ta, después se vertió en la mezcla otra parte de solución de NaOEt (25 g de Na disuelto en 600 ml de EtOH) (1,2 mol) y se calentó a reflujo durante una noche. Al día siguiente, el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en agua y el producto se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el producto en bruto, que dio el producto puro (120 g, Rend. = 52%) por destilación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,2 (c, 4H), 3,68 (m, 4H), 2,12 (m, 4H), 1,26 (t, 6H).

Ácido tetrahidropiran-4,4-dicarboxílico (2)

15 A una solución del compuesto 1 (40,0 g, 1,0 equiv.) en CH₃OH/THF/H₂O = 5/5/1 (600 ml) se le añadió NaOH (27,8 g, 4,0 equiv.) y la mezcla reaccionó a 25 °C durante una noche. Después, los disolventes de reacción se retiraron y se neutralizaron con HCl 1 N a pH = 3-5. El producto se extrajo con EtOAc y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado 2 (27,3 g 91 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 12,84 (S, 2H), 3,53 (M, 4H), 1,89 (m, 4H).

Ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (3)

20 **Se puso 2** (27,3 g) en un frasco y se calentó gradualmente a 170 °C durante un periodo de 1 h hasta que cesó el desprendimiento de gas. El sólido que quedó era el producto deseado 3(20,4 g, Rend. = 100 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 12,19 (s, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,53 (m, 2H).

(Tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (4)

25 **Se disolvió 3** (6,5 g, 50 mmol, 1 equiv.) en THF seco (150 ml) y se añadió gota a gota BF₃·Et₂O (7,0 ml, 50 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo. Mientras permanecía a esta temperatura, se añadió gota a gota BH₃·THF 1M/L (55 ml, 55 mmol, 1,1 equiv.). Cuando terminó la adición, la mezcla se dejó calentar a reflujo durante una noche. Al día siguiente, se añadió una solución 3M/L de NaOH (970 ml, 4,0 equiv.) mientras la mezcla se enfriaba a t.a. y se calentó de nuevo a reflujo durante 1,5 h. Después, los disolventes se retiraron y el producto se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 6:1-2:1) para obtener el producto puro deseado 4 (4,8 g, Rend. = 83%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 4,31 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,09 (m, 4H), 1,40 (m, 3H), 0,98 (m, 2H).

Tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (5)

35 Se disolvió IBX (5,8 g, 1,2 equiv.) en 30 ml de DMSO a 40 °C y a la mezcla se le añadió 4 (2,0 g, 1,0 equiv.) y se dejó en agitación durante una noche. Al día siguiente, el sólido se filtró, el filtrado se diluyó con 80 ml de agua y el producto se extrajo cuatro veces con éter. La capa de éter se lavó con salmuera, se secó y los disolventes se evaporaron en un baño de hielo para dar el producto en bruto 1,3 g (el producto se dispersó en el aire). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 9,62 (s, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

4-(2,2-Dibromovinil)-tetrahidro-2H-pirano (6)

5 A una solución a 0 °C del compuesto 18-5 (1,3 g, 11,4 mmol, 1,0 equiv.) y tetrabromuro de carbono (4,2 g, 12,5 mol, 1,1 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (30 ml) se le añadió trifenilfosfina (6,27 g, 24,0 mmol, 2,1 equiv.) en 4 porciones a intervalos de 3 min. Después, la reacción se agitó durante 1 h a 25 °C. A la mezcla de reacción se le añadió hexano con buena agitación, y la suspensión resultante se filtró a través de gel de sílice y se evaporó para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 0-10 %) para obtener el producto puro 6 (2,0 g, 65 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 6,20 (d, J = 8,8 Hz), 3,87 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,42 (m, 2H).

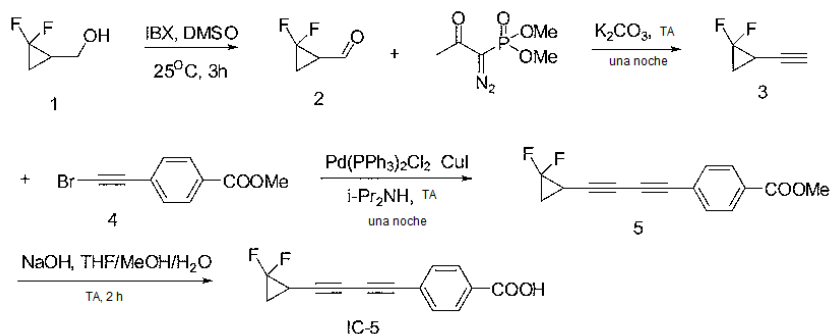
4-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)buta-1,3-diinil)benzoato de metilo (7)

10 Una solución de 6 (2,0 g 7,4 mmol, 1 equiv.), 4-etinilbenzoato de metilo (1,80 g, 11,1 mmol, 1,5 equiv.), Pd₂dba₃ (68 mg, 0,08 mmol, 0,01 equiv.), TMPP (106 mg, 0,32 mmol, 0,04 equiv.) y TEA (3 ml, 22,2 mmol, 3 equiv.) en DMF anhidra (30 ml) se lavó abundantemente con N₂ y se calentó a 80 °C durante 10 horas. Después, la mayor parte de la DMF se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc (500 ml) y se lavó con una solución semisaturada de NaCl (300 ml x 4), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía (AE/EP = 1/20-1/5) para dar el producto deseado 7 (360 mg, 30 %). MS:[M+1]⁺ 269

Ácido 4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)buta-1,3-diinil)benzoico (IC-4)

Reactivo	PM	Equiv.	mmol	g, ml
Compuesto 7	268	1,0	1,3	360mg
NaOH	40	4,0	5,4	300m
CH ₃ OH/THF/H ₂ O = 5/5/1				50 ml

20 El compuesto IC-4 (310 mg, 98%) se preparó y se separó usando el **Método General** para hidrólisis básica. MS: [M+1]⁺ 255. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13,21 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,62 (m, 2H).

Síntesis del Ácido Intermedio IC-5**4-(2,2-Difluorociclopropil buta-1,3-diinil)benzoato de metilo (5)**

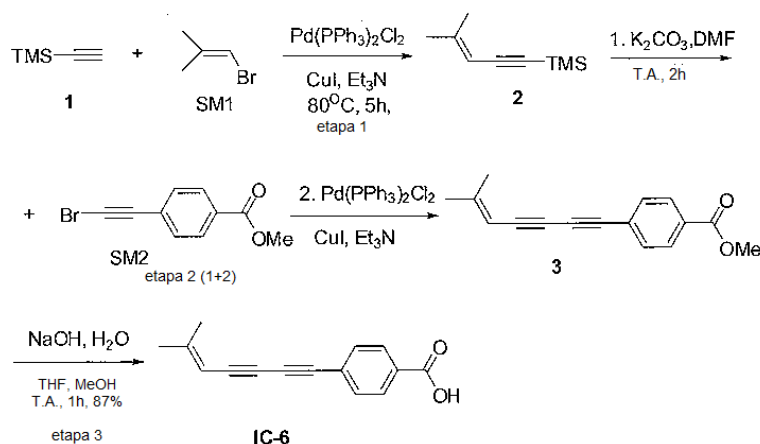
25 Se añadió IBX (2,8 g, 10 mmol) a DMSO (20 ml) en una porción. Después de que se disolviera totalmente el IBX, se añadió el compuesto 1 en una porción y la mezcla se agitó durante 3 h a 25 °C. Después, se añadieron 80 ml de agua y el precipitado de color blanco se retiró por filtración sin succión. El filtrado se extrajo con tolueno (3 x 15 ml). Después, la capa orgánica se lavó con agua (5 x 10 ml) y se secó durante una noche con MgSO₄ anhidro. El MgSO₄ se retiró por filtración y el sólido se lavó dos veces con tolueno. Un matraz de 3 bocas cargado con K₂CO₃ (2,61 g, 18 mmol) se lavó abundantemente 3 veces con nitrógeno. Después, se añadieron secuencialmente MeOH (30 ml), la solución en tolueno de la primera etapa y fosfonato de dimetil-1-diazo-2-oxopropilo (1,728 g, 9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche y se lavó con agua destilada (3 x 10 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro durante 4 horas. La filtración con succión dio la solución en tolueno del compuesto 3 para la siguiente etapa. Otro matraz de 3 bocas con 4-etinil benzoato de metilo (480 mg, 3 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (105 mg, 0,15 mmol) y CuI (57 mg, 0,3 mmol) se cargó con N₂. La solución secada con tolueno que contenía el compuesto 3 se puso en el matraz mediante una jeringa. Se añadió gota a gota diisopropilamina (909 mg, 9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se filtró. El sólido se lavó con EtOAc (3 x 20 ml). El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EP:AE = 50:1) para dar el compuesto 5 (262 mg, rendimiento del 11 % en 3 etapas) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm, 7,98 (d, J = 8,0 Hz,

2H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,25-2,32 (m, 1H), 1,79-1,83 (m, 1H), 1,63-1,68 (m, 1H).

Ácido 4-(2,2-difluorociclopropil buta-1,3-diinil)benzoico (IC-5)

A una solución del compuesto 5 (260 mg, 1 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron MeOH (5 ml) y una solución de NaOH (160 mg, 4 mmol) en agua (2 ml) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h mientras se controlaba por TLC. El disolvente se evaporó y se añadieron 20 ml de agua. Después, el valor de pH de la mezcla se ajustó a 2-3 y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto IC-5 (200 mg, 81 %) en forma de un sólido de color rosa claro. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm, 7,94 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,90-2,94 (m, 1H), 2,15-2,19 (m, 1H), 1,90-1,97 (m, 1H).

Síntesis del Ácido Intermedio IC-6



10

Etapa 1: Trimetil(4-metilpent-3-en-1-inil)silano 2

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió etiniltrimetilsilano **1** (3,5 g, 0,036 mol, 1,2 equiv.) a una solución del compuesto **SM1** (4 g, 0,03 mol, 1,0 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (1,05 g, 1,5 mmol, 0,05 equiv.) y CuI (0,6 g, 0,003 mmol, 0,1 equiv.) en TEA (50 ml) a 90 °C. Se dejó que la mezcla reaccionara durante una noche. Después, el precipitado se aisló. La torta de filtro se lavó con Et₂O (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en Et₂O (100 ml) y se lavó con HCl ac. 1 M (200 ml), agua (200 ml x 2) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto del compuesto del título **2** en forma de un líquido (3 g, 65 % de rendimiento). La pureza fue de aproximadamente el 70 % por LCMS.

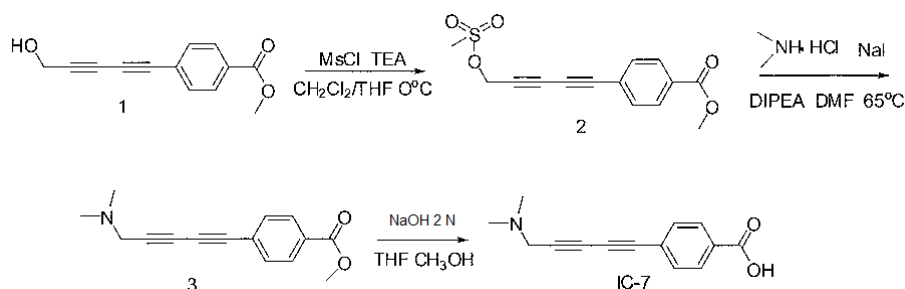
Etapa 2: 4-(6-Metilhepta-5-en-1,3-diinil)benzoato de metilo 3

Una solución del compuesto **2** (2 g, 0,02 mol, 1,0 equiv.) en DMF (50 ml) se trató con K₂CO₃ (16 g, 0,12 mol, 4 equiv.) a t.a. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron rápidamente el reactante 4-(bromoetilil)benzoato de metilo **SM2** (5 g, 0,02 mol, 1,0 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,7 g, 0,001 mol, 0,05 equiv.), CuI (0,38 g, 0,002 mmol, 0,1 equiv.) y diisopropilamina HN(i-Pr)₂ (4 g, 0,04 mol, 2,0 equiv.) con protección mediante una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante una noche. Después, a la mezcla de reacción se le añadió EtOAc (200 ml) y se lavó con HCl acuoso diluido (150 x 2) y H₂O (200 x 2). La capa orgánica se lavó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado **3** (0,4 g, 10 %). LCMS (m/z): [M+H]⁺ = 239,0. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,97-7,99 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,98(s, 3H), 1,87 (s, 3H).

Etapa 3: Ácido 4-(6-metilhepta-5-en-1,3-diinil)benzoico 4

Una solución del compuesto **3** (0,25 g, 1,7 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (5 ml) se trató con KOH/H₂O (0,3 g/3 ml) a t.a. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ ac. al 5 % (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se secó *al vacío* durante una noche para proporcionar el compuesto del título **IC-6** (0,2 g, 87%). LCMS (m/z): [M+H]⁺ = 225,0. ¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 7,93-7,95 (d, 2H), 7,66- 7,68 (d, 2H), 5,58 (m, 1H), 1,93(s, 3H), 1,87 (s, 3H).

35

Síntesis del Ácido Intermedio IC-7**4-(5-(Metilsulfoniloxi)penta-1,3-diinil)benzoato de metilo (2)**

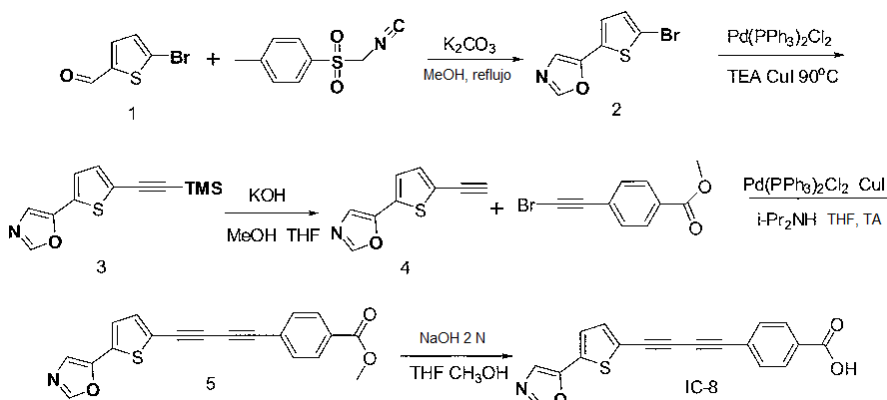
5 A una solución agitada del compuesto 1 (0,7 g, 3,27 mmol), TEA (0,55 ml, 3,92 mmol) en diclorometano (30 ml) y THF (10 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,56 g, 0,38 ml, 4,9 mmol) con refrigeración con hielo. Después de la adición, el baño de refrigeración se retiró y la agitación continuó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó sucesivamente con agua (30 ml), NH₄Cl saturado (20 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El residuo se evaporó para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo oscuro. MS (m/z): [M+H]⁺ = 293

10 4-(5-(Dimetilamino)penta-1,3-diinil)benzoato de metilo (3)

15 A una solución del compuesto 2 (0,533 g, 3,27 mmol) en DMF (20 ml), se le añadió hidrocloreto de dimetilamina (3,2 g, 39 mmol), seguido de DIPEA (5,9 g, 7,9 ml, 45,8 mmol). Después de que se agitara a 65°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron (agua y salmuera), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE = 20:1) para dar el producto deseado (0,2 g, 25 %). MS (m/z): [M+H]⁺ = 242. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,22 (s, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 7,72 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,96 (d, J=8,8 Hz, 2H).

Ácido 4-(5-(dimetilamino)]penta-1,3-diinil)benzoico (IC-7)

20 A una solución del compuesto 3 (0,2 g, 0,83 mmol) en una solución en mezcla de THF (20 ml) y CH₃OH (10 ml) se le añadió gota a gota NaOH 2 N (5 ml) a temperatura ambiente. Se dejó que la mezcla reaccionara a temperatura ambiente durante 3 horas y el disolvente se destiló y se extrajo con éter. La capa acuosa se ajustó a pH 7 con HCl acuoso 2 N y se filtró para dar el compuesto 4 (129 mg, 68%) en forma de un sólido de color amarillo. MS (m/z): [M+H]⁺ = 228. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,23 (s, 6H), 3,51 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 7,69 (d, J=8 Hz, 2H), 7,94 (d, J=7,6 Hz, 2H).

25 Síntesis del Ácido Intermedio IC-8**5-(5-Bromotiofen-2-il)oxazol (2)**

30 A una solución desgasificada de isocianuro de tosilmetilo (0,56 g, 2,88 mmol) y K₂CO₃ (0,4 g, 2,88 mmol) en CH₃OH seco (15 ml) se le añadió el compuesto 1 (0,5 g, 2,9 ml, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (EP/AE = 50:1) para dar el compuesto 2 (0,45 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,04 (d, J=4 Hz, 1H), 7,07 (d, J=4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

5-(5-((Trimetilsilil)etnil)tiofen-2-il)oxazol (3)

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió etniltrimetilsilano (85 mg, 0,13 ml, 0,87 mmol) a una solución del compuesto 2 (0,1 g, 0,43 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg, 0,014 mmol) y CuI (8 mg, 0,04 mmol) en TEA (5 ml) a 60 °C. La solución se calentó a 90 °C durante 2 horas. La reacción se trató con AE (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El producto residual se purificó mediante una columna de gel de sílice (EP: AE = 50:1) para dar el producto deseado (73 mg, 68%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

5-(5-Etinitiofen-2-il)oxazol (4)

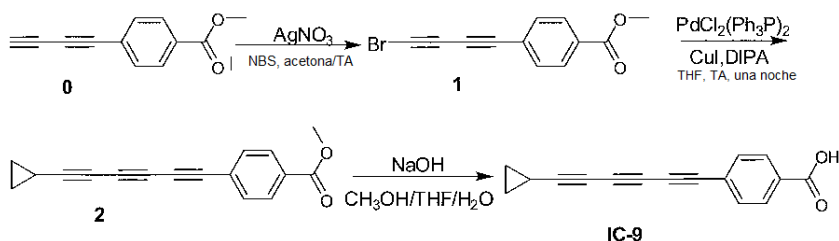
Una solución del compuesto 3 (4,3 g, 17,4 mmol) en una solución en mezcla de metanol (40 ml) y THF (50 ml) se trató gota a gota con KOH/CH₃OH (0,49 g / 10 ml) por debajo de 10 °C. Se dejó que la mezcla de reacción reaccionara a temperatura ambiente durante 0,5 h. La solución de reacción se neutralizó con ácido acético a pH = 7 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (EP: AE = 50:1) para dar el producto deseado (2,0 g, 67%) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,44 (s, 1H), 7,23 (d, J=2, 1H), 7,26 (d, J=1,6, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,87 (s, 1H),

4-((5-(Oxazol-5-il)tiofen-2-il)buta-1,3-diinil)benzoato de metilo (5)

A una solución desgasificada del compuesto 4 (1,9 g, 10,8 mmol), 4-(bromoetnil)benzoato de metilo (2,7 g, 11,4 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,38 g, 0,54 mmol) y CuI (0,10 g, 0,54 mmol) en THF (90 ml) se le añadió i-Pr₂NH (3,29 g, 4,6 ml, 32,5 mmol) a temperatura ambiente. Se dejó que la mezcla reaccionara a esta temperatura durante 3 h. La mezcla se trató con AE (300 ml), se lavó con agua (200 ml), NH₄Cl saturado (100 ml) y salmuera (300 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (EP/AE = 1:1) para dar el producto deseado (1,45 g, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Ácido 4-((5-(oxazol-5-il)tiofen-2-il)buta-1,3-diinil)benzoico (IC-8)

A una solución del compuesto 5 (1,43 g, 4,3 mmol) en una solución en mezcla de THF (300 ml) y CH₃OH (50 ml) se le añadió NaOH 2 N (10 ml) a temperatura ambiente. Se dejó que la solución de reacción reaccionara durante 3 horas. Después, el disolvente orgánico se evaporó y el pH se ajustó a 6 con HCl 2 N. La filtración dio el producto en bruto, que se trituró en THF. El precipitado se recogió por filtración para dar el producto deseado (0,262 g, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): 7,52 (d, J=4, 1H), 7,66 (d, J=3,6, 1H), 7,72-7,74 (m, 3H), 7,98 (d, J=8, 2H), 8,51 (s, 1H).

Síntesis del Ácido Intermedio IC-9**4-(Bromobuta-1,3-diinil)benzoato de metilo (1)**

Se disolvieron **0** (368 mg, 2 mmol, 1,0 equiv.) y AgNO₃ (40 mg, 0,1 equiv.) en 50 ml de acetona y se agitó durante 2 h a ta. Después, a la mezcla se le añadió NBS (4 mmol, 2,0 equiv.) y se agitó durante 2 h. La reacción se controló por TLC. Cuando la reacción se completó, el sólido se filtró y el filtrado se evaporó y se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat., H₂O y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para dar el producto deseado **1** sin purificación (526 mg, Rend. = 100 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,00 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H).

4-(Ciclopropilhexa-1,3,5-triinil)benzoato de metilo (2)

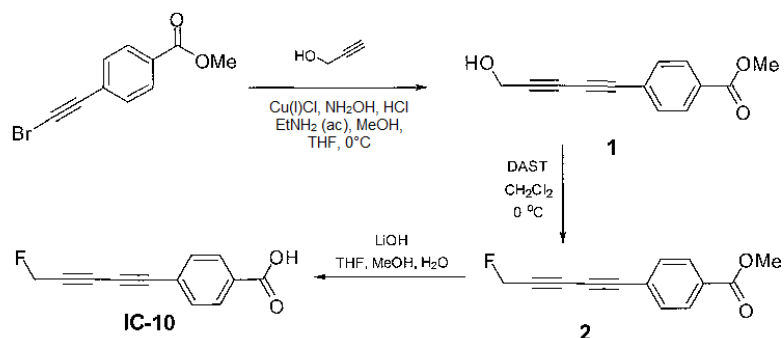
En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron diisopropiletilamina (DIPEA) (1 ml, 3,0 equiv.) y etnilciclopropano (4 mmol, 2,0 equiv.) a una solución del compuesto **1** (526 mg, 2 mmol, 1,0 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,181 g, 0,05 mmol, 0,025 equiv.) y CuI (0,191 g, 0,1 mmol, 0,1 equiv.) en THF seco (50 ml) en un baño de hielo. Se dejó que la mezcla reaccionara a t.a. durante una noche. Después, los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto puro deseado **2** (380 mg, 76,6%). **MS**: [M+1]⁺ = 249

Ácido 4-(ciclopropilhexa-1,3,5-triinil)benzoico (IC-9)

A una solución del compuesto **2** (380 mg, 1,0 equiv.) en CH₃OH/THF/H₂O = 5/5/1 (50 ml) se le añadió NaOH (300

mg, 4,0 equiv.). Después, la mezcla se agitó a 25°C durante una noche. Después, el disolvente se retiró y se neutralizó con HCl 1 N a pH = 3-5. El producto se extrajo con EtOAc y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado **IC-9** (310 mg, 86,6%). LC-MS: $[M-H]^- = 233$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 13,32 (s, 1H), 7,95 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 1,61 (m, 1H), 0,95 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).

5 Síntesis del Ácido Intermedio IC-10

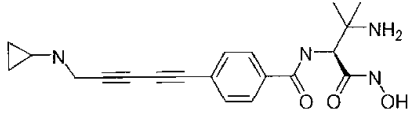
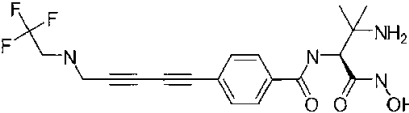
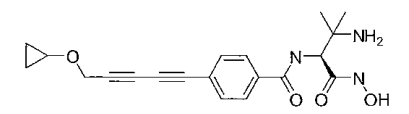
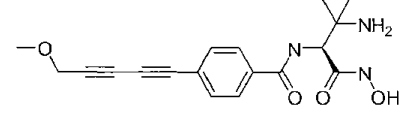
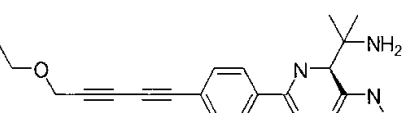
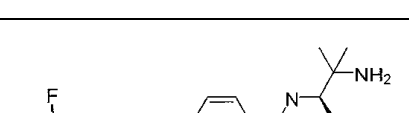
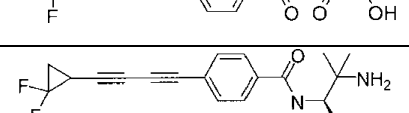
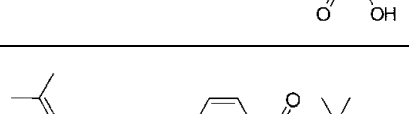
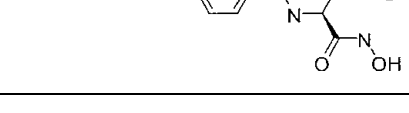
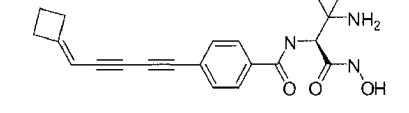
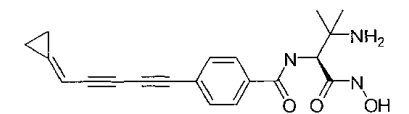


El producto diana se preparó siguiendo el Procedimiento general para el **Método 1-C (Acoplamiento de Cadiot-Chodkiewicz)**, el **Método 6 (Fluoración con DAST)** y el **Método 2-A (Hidrólisis básica)**

Los siguientes compuestos se sintetizaron como se ha descrito anteriormente.

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ teor. (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
95-1		397		
95-2		397		
95-3		383		
95-4		396		
95-5		382		
95-6		398		
95-7		356		

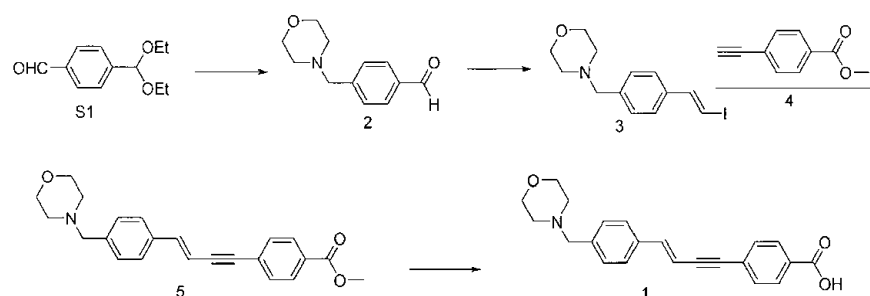
ES 2 602 615 T3

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ teor. (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS de
95-8		368		
95-9		410		
95-10		369		
95-11		343		
95-12		357		
95-13		367		
95-14		375		
95-15		353		
95-16		365		
95-17		351		
95-18		448		

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ teor. (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
95-19		460		
95-20		438		
95-21		396		
95-22		332		
95-23		346		
95-24		364		
95-25		346		

Ejemplo 96 (Ejemplo de referencia)

Síntesis de ácido (*E*)-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)-but-3-en-1-inil]benzoico (1)



5 4-Morfolin-4-ilmetilbenzaldehído (2)

A una solución que contenía morfolina (5,25 ml, 60 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió gota a gota HCl (5 ml, 20 mmol, 4 M en dioxano) seguido de 4-dietoximetilbenzaldehído (1, 2,08 g, 10 mmol), NaBH₃CN (0,44 g, 7 mmol) y Aliquat 336 (2,93 g, 7 mmol). Después, se añadió 1 g de tamices moleculares de 4 Å. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se filtró y el disolvente se retiró *al vacío*. Después, al residuo se le añadieron 200 ml de agua y el pH se ajustó a 4 con ácido cítrico 0,5 M. La mezcla se agitó durante 1 hora y después se extrajo con éter (2 x 100 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 9 con hidróxido sódico 1,0 M. Se extrajo con éter (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml) y salmuera (50 ml) se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título 2 (1,0 g, 48%). MS (m/z):

$[M+H]^+ = 206$. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): en ppm, 2,48 (s a, 4 H), 3,59 (s, 2 H), 3,70 - 3,78 (m, 4 H), 7,54 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H), 7,85 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 10,0 (s, 1 H).

(E)-4-[4-(2-Yodovinil)bencil]morfolina (3)

Se añadió cloruro de cromo anhidro (19,1 g, 155 mmol, 8 equiv.) a THF (400 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de triyodometano (30,7 g, 78 mmol, 4 equiv.) en THF (500 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió gota a gota una solución de **2** (4,0 g, 19,5 mmol, 1 equiv.) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 800 ml). La fase orgánica combinada se lavó con $Na_2S_2O_3$ ac. al 20 % (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 5 %/Hexanos) para dar el compuesto del título **3** (3,55 g, 55 %). MS (m/z): $[M+H]^+ = 330$. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): en ppm, 2,44 (t, $J=4,6$ Hz, 4 H), 3,47 (s, 2 H), 3,70 (t, $J=4,6$ Hz, 4 H), 6,80 (d, $J=15$ Hz, 1 H), 7,22-7,27 (m, 4 H), 7,41 (d, $J=15$ Hz, 1 H).

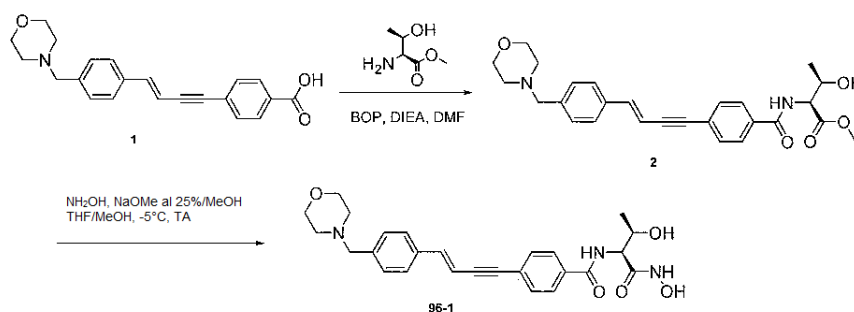
éster metílico del ácido (E)-4-[4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzoico (5)

A una mezcla de **3** (290 mg, 0,88 mmol, 1,0 equiv.), **4** (141 mg, 0,88 mmol, 1,0 equiv.), diisopropilamina (0,125 ml, 0,88 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (32 mg, 0,044 mmol, 0,05 equiv.) en Et_3N (15 ml) se le añadió CuI (18 mg, 0,09 mmol, 0,1 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se diluyó con EtOAc (40 ml), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó ($MgSO_4$). Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 30 %/Hexanos) para dar el compuesto del título **5** (209 mg, 66%). MS (m/z): $[M+H]^+ = 362$. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): en ppm, 2,44 (t, $J=4,6$ Hz, 4 H), 3,48 (s, 2 H), 3,70 (t, $J=4,6$ Hz, 4 H), 3,90 (s, 3 H), 6,36 (d, $J=16,2$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J=16,2$ Hz, 1 H), 7,30 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 7,37 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 7,50 (d, $J=8,9$ Hz, 2 H), 7,99 (d, $J=8,9$ Hz, 2 H).

Ácido (E)-4-[4-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)-but-3-en-1-inil]benzoico (1)

A una solución de **5** (4,3 g, 11,9 mmol, 1,0 equiv.) en THF/MeOH/ H_2O (80 ml, 1/1/1) se le añadió LiOH H_2O (1,0 g, 23,8 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El pH se ajustó a 7 con HCl 1 M. La mezcla se agitó durante 1 h. El sólido se filtró y se lavó con agua (40 ml) y éter (40 ml) y se secó *al vacío*. A una suspensión del sólido anterior en éter (40 ml) se le añadió HCl (24 ml, 48 mmol, 2 M en éter). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtró y se lavó con éter (40 ml), y se secó *al vacío* a 45 °C durante una noche para dar el producto diana **1-HCl** (3,0 g, 71 %). MS (m/z): $[M+H]^+ = 348$. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): en ppm, 2,95-3,20 (m, 4 H), 3,75-4,00 (m, 4 H), 4,29 (s, 2 H), 6,78 (d, $J=16,2$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J=16,2$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 7,67 (s a, 4 H), 7,96 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 11,7 (s a, 1 H).

N-((1S,2R)-2-Hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzamida (96-1)



Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-{4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzoilamino}-butírico (2)

A la mezcla del compuesto **1** (70 mg, 0,20 mmol) e hidrocloreto de H-(S)-Thr-OMe (41 mg, 0,24 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió BOP (115 mg, 0,26 mmol) seguido de DIEA (104 μ l, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se extrajo con agua (30 ml x 2) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anh., se evaporó *al vacío* y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el producto diana **2** (92 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS $[M+H]^+ 463,3$ ($C_{27}H_{30}N_2O_5+H$, requiere 463,55). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de N-((1S,2R)-2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzamida (96-1)

A una suspensión agitada del compuesto **2** (92 mg, 0,2 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (84 mg, 1,2 mmol) en

MeOH (anh, 2 ml) y THF (anh, 2 ml) se le añadió polvo de NaOtBu (154 mg, 1,6 mmol) en una porción a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 5 min más. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. Se controló que la reacción se había completado por LC-MS. Después de que se completara (en 20 min), la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N en MeOH a pH ~6 a baja temperatura y se evaporó *al vacío*. El residuo se disolvió en DMSO (600 µl) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato del producto diana (**15-1**) (20,5 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 464,3 (C₂₆H₂₉N₃O₅+H, requiere 464,54).

Compuesto	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)**
96-1	0,2	20,5	17,8	97,7	464,3	4,06

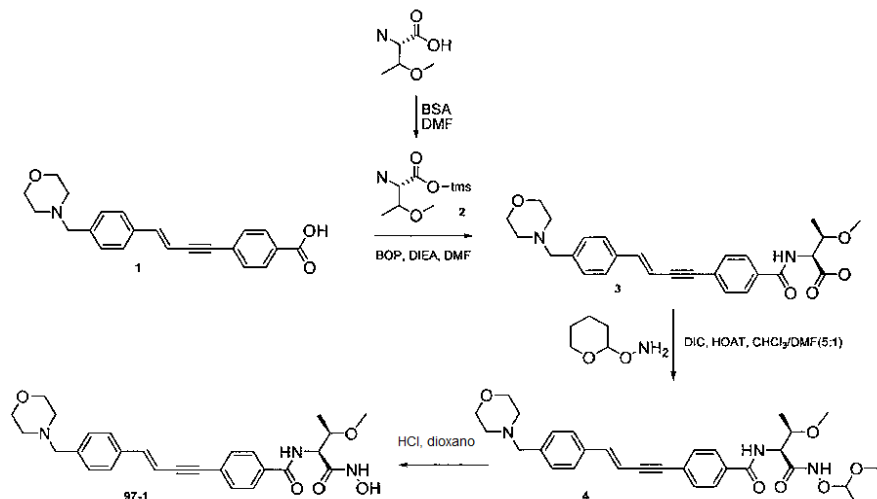
* - Basándose en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento
 ** - Método **B** de HPLC-MS

Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente.

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
96-2		464,4	4,08	B
96-3		462,4	5,01	B
96-4		463,3	3,57	B

Ejemplo 97 (Ejemplo de referencia)

15 **N-((1S,2R)-1-Hidroxycarbamoil-2-metoxi-propil)-4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzamida (97-1)**



Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-{4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzoilamino}-butírico (3)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 1 (Ach-Tr-Db-(Morfolina)-OH)	347,41	1,0	80 mg	0,23
H-(S)-Thr(Me)-OTMS	133,15	1,2	37 mg	0,28
BSA	203,43	2,9	160 µl	0,67
BOP	442,28	1,26	127 mg	0,29
DIEA	129,24	4,0	160 µl	0,92
DMF			2 ml	

5 El compuesto 3 (100 mg, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo claro se preparó usando el **acoplamiento de BOP** descrito en el Ejemplo 96 para el compuesto 2. LC-MS [M+H] 463,2 (C₂₇H₃₀N₂O₅+H, requiere 463,5).

Síntesis de N,N-[(1S,2R)-2-metoxi-1-(tetrahydro-piran-2-iloxicarbamoyl)-propil]-4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzamida (4)

10 Una solución del compuesto 3 (100 mg, 0,22 mmol), DIC (51 µl, 0,33 mmol) y HOAT (45 mg) en CHCl₃ (1,67 ml) y DMF (0,33 ml) se agitó a 0 °C durante 10 min seguido de la adición de THP-O-NH₂ (52 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min más. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con CHCl₃ (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró *al vacío*. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice del residuo dio el producto diana 4 (63 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 562,4 (C₃₂H₃₉N₃O₆+H, requiere 562,7).

Síntesis de N-[(1S,2R)-1-hidroxicarbamoil-2-metoxi-propil]-4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzamida (97-1)

20 Una solución del compuesto 4 (63 mg, 0,11 mmol) en 0,5 ml de dioxano se enfrió a 0 °C seguido de HCl 4 N/dioxano (0,5 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó *al vacío*. El residuo se disolvió en DMSO (400 µl) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato del producto diana 97-1 (12,8 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 478,2 (C₂₇H₃₁N₃O₅+H, requiere 478,7).

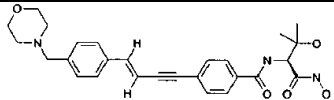
Compuesto n.º	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)**
97-1	0,23	12,8	9,4	95	478,2	4,8

* - Basándose en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento

** - Método B de HPLC-MS

25

El siguiente compuesto se sintetizó como se ha descrito anteriormente.

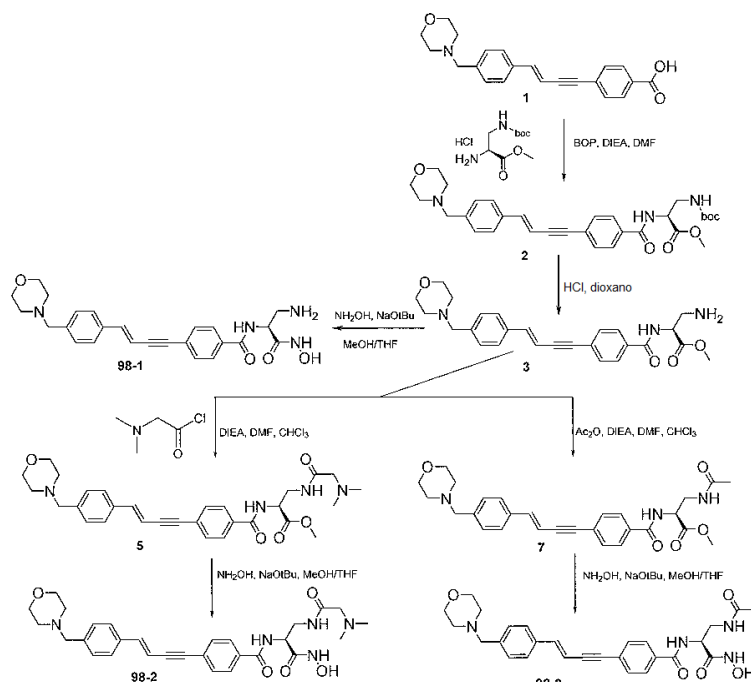
Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
97-2		478,2	4,43	B

Ejemplo 98 (Ejemplo de referencia)

Síntesis de N-((S)-2-amino-1-hidroxicarbamoil-etil)-4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzamida (98-1)

5 N-[(S)-2-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-hidroxicarbamoil-etil]-4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzamida (98-2)

N-((S)-2-acetilamino-1-hidroxicarbamoil-etil)-4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzamida (98-3)



10 Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-{4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzoilamino}-propiónico (2)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 1 (Ach-Tr-Db-(Morfolina)-OH)	347,41	1,0	280 mg	0,80
N-Boc-(S)-DAP-OMe x HCl	254,71	1,2	245 mg	0,96
BOP	442,28	1,25	442,3 mg	1,0
DIEA	129,24	3,0	418 µl	2,4
DMF			5 ml	

El producto 2 (338 mg, 77%) en forma de un sólido de color amarillo se preparó usando el **acoplamiento de BOP** descrito en el Ejemplo 96 para el compuesto 2. LC-MS [M+H] 548,4 (C₃₁H₃₇N₃O₆ +H, requiere 548,6). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

15 Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-amino-2-{4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzoilamino}-propiónico (3)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 2	547,64	1,0	338 mg	0,62
HCl 4 N/dioxano		13	2 ml	8
Dioxano/MeOH (1:1)			2 ml	

El producto **3** (321 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco se preparó usando el **Método General para desprotección con Boc**. LC-MS [M+H] 448,4 (C₂₆H₂₉N₃O₄+H, requiere 448,5).

Síntesis de N-((S)-2-amino-1-hidroxicarbamoil-etil)-4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzamida (98-1)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 3 x 2 HCl	518,5	1,0	104 mg	0,2
NH ₂ OH x HCl	69,49	6,0	84 mg	1,2
NaOtBu	96,11	8,0	154 mg	1,6
MeOH		2 ml		
THF		2 ml		

5

El producto **4** (20,5 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó usando la **Formación de Hidroxiamida** descrita en el Ejemplo 96 para el compuesto **96-1**. LC-MS [M+H] 449,2 (C₂₅H₂₈N₄O₄+H, requiere 449,5).

Compuesto	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
98-1	0,2	20,5	18,3	97,5	449,2	3,48

* - Basándose en la cantidad de compuesto **3**.
 ** - Método **B** de HPLC-MS

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-(2-dimetilamino-acetilamino)-2-{4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzoilamino}-propiónico (5)

A la mezcla del di-hidrocloruro del compuesto **3** (104 mg, 0,20 mmol) e hidrocloruro de cloruro de dimetilaminoacetilo (41 mg, 0,26 mmol) en DMF (0,5 ml) y CHCl₃ (1,5 ml) se le añadió DIEA (210 µl, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución al 5 % de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anh., se evaporó *al vacío* y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el producto diana **5** (75 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 533,5 (C₃₀H₃₆N₄O₅+H, requiere 533,6). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

15

Síntesis de N-[(S)-2-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-hidroxicarbamoil-etil]-4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzamida (98-2)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 5	532,6	1,0	75 mg	0,14
NH ₂ OH x HCl	69,49	6,0	58 mg	0,84
NaOtBu	96,11	8,0	108 mg	1,12
MeOH		1,5 ml		
THF		1,5 ml		

20

El compuesto se preparó usando el mismo procedimiento que para la síntesis del compuesto (**98-1**). LC-MS [M+H] 534,4 (C₂₉H₃₅N₅O₅+H, requiere 534,6).

Compuesto	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
98-2	0,2	25,8	20 %	100	534,4	3,51
* - Basándose en la cantidad de compuesto 3 .						
** - Método B de HPLC-MS						

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-acetilamino-2-{4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzoilamino}-propiónico (7)

- 5 A la mezcla del di-hidrocloruro del compuesto **3** (104 mg, 0,20 mmol) y anhídrido acético (36 µl, 0,38 mmol) en DMF (0,5 ml) y CHCl₃ (1,5 ml) se le añadió DIEA (210 µl, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución al 5 % de NaHCO₃ (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anh., se evaporó *al vacío* y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el producto diana **7** (70 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 490,3 (C₂₈H₃₁N₃O₅+H, requiere 490,5). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de N-((S)-2-acetilamino-1-hidroxicarbamoil-etil)-4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzamida (98-3)

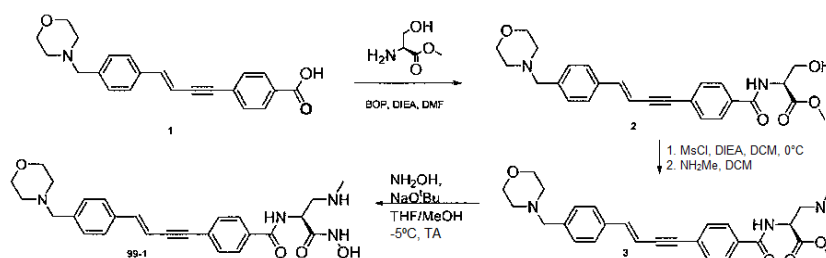
Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 7	489,6.6	1,0	70 mg	0,14
NH ₂ OH x HCl	69,49	6,0	58 mg	0,84
NaOtBu	96,11	8,0	108 mg	1,12
MeOH		1,5 ml		
THF		1,5 ml		

- 15 El compuesto se preparó usando el mismo procedimiento que para la síntesis del compuesto (**98-1**). LC-MS [M+H] 491,2 (C₂₇H₃₀N₄O₅+H, requiere 491,5).

Compuesto	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)**
98-3	0,2	22,4	18,6 %	100	491,2	3,41
* - Basándose en la cantidad de compuesto 3 .						
** - Método B de HPLC-MS						

Ejemplo 99 (Ejemplo de referencia)

- 20 4-[(E)-4-(4-[[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-fenil)-but-3-en-1-inil]-N-((S)-1-hidroxicarbamoil-2-metilamino-etil)-benzamida (99-1)



Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-hidroxi-2-{4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzoilamino}-propiónico (2)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 1 (Ach-Tr-Db-(Morfolina)-OH	347,41	1,0	139 mg	0,40
H-(S)-Ser-OMe x HCl	155,58	1,2	75 mg	0,48
BOP	442,28	1,25	223 mg	0,50
DIEA	129,24	3,0	210 µl	1,20
DMF			4 ml	

5 El producto **2** (179 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco se preparó usando el **acoplamiento de BOP** descrito en el Ejemplo 96 para el compuesto 2. LC-MS [M+H] 449,4 (C₂₆H₂₈N₂O₅+H, requiere 449,51). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-metilamino-2-{4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzoilamino}-propiónico (3)

10 Una solución del compuesto **2** (179 mg, 0,4 mmol) y DIEA (140 µl, 0,8 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se enfrió a 0 °C seguido de la adición de MsCl (37 µl, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 30 min seguido de la adición de una solución 2 M de metilamina en THF (2 ml, 4 mmol). La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente. Después de que se completara (en 30 min), el disolvente se retiró *al vacío*. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (30 ml x 2) y salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anh. El disolvente se evaporó *al vacío* y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto **3** (120 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS [M+H] 462,4 (C₂₇H₃₁N₃O₄+H, requiere 462,5).

Síntesis de 4-[(E)-4-(4-{etil-(2-metoxi-etil)-amino}-metil)-fenil]-but-3-en-1-inil]-N-((S)-1-hidroxicarbamoil-2-metilamino-etil)-benzamida (99-1)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 3	461,55	1,0	120 mg	0,26
NH ₂ OH x HCl	69,49	6,0	110 mg	1,56
NaOtBu	96,11	8,0	200 mg	2,1
MeOH		2 ml		
THF		2 ml		

20 El producto **99-1** (11,2 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó usando el mismo procedimiento que para la síntesis del compuesto (**98-1**). LC-MS [M+H] 463,3 (C₂₆H₃₀N₄O₄+H, requiere 463,5).

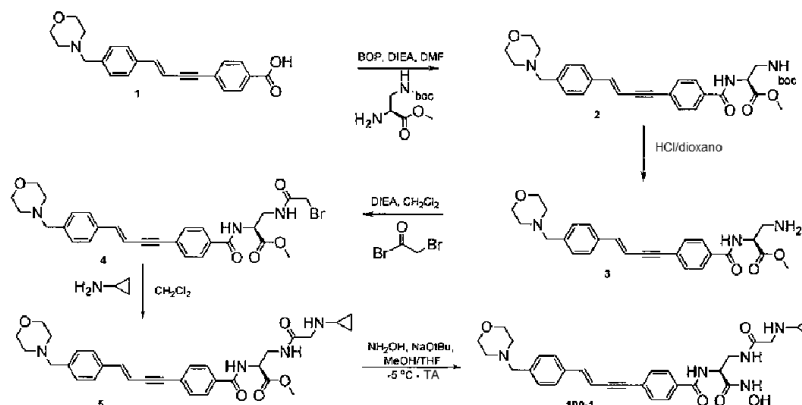
Compuesto	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)**
99-1	0,4	11,2	4,1	92,2	463,3	3,48

* - Basándose en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento

** - Método **B** de HPLC-MS

Ejemplo 100 (Ejemplo de referencia)

N-[(S)-2-(2-Ciclopropilamino-acetilamino)-1-hidroxycarbamoil-etil]-4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzamida (100-1)



5 Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-{4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzoilamino}-propiónico (2)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 1 (Ach-Tr-Db-(Morfolina)-OH)	347,41	1,0	139 mg	0,40
N-Boc-(S)-DAP-OMe x HCl	254,71	1,2	122 mg	0,48
BOP	442,28	1,25	223 mg	0,50
DIEA	129,24	3,0	210 µl	1,2
DMF			4 ml	

El producto 2 (207 mg, 94%) en forma de un sólido de color amarillo se preparó usando el **acoplamiento de BOP** descrito en el Ejemplo 96 para la síntesis del compuesto 2. LC-MS [M+H] 548,4 (C₃₁H₃₇N₃O₆ +H, requiere 548,6). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-amino-2-{4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzoilamino}-propiónico (3)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 2	547,64	1,0	207 mg	0,38
HCl 4 N/dioxano		21	2 ml	8
Dioxano/MeOH (1:1)			2 ml	

El producto 3 (208 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco se preparó usando el **Método General para desprotección con Boc**. LC-MS [M+H] 448,4 (C₂₆H₂₉N₃O₄+H, requiere 448,5). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-(2-bromo-acetilamino)-2-{4-((3E,5E,7E)-5,8-dimetil-9-morfolin-4-il-nona-3,5,7-trien-1-inil)-benzoilaminol-propiónico (4)

A la mezcla del di-hidrocloruro del compuesto 3 (207 mg, 0,40 mmol) y DIEA (180 µl) en CH₂Cl₂ (4 ml) se le añadió bromuro de bromoacetilo (35 µl, 0,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó *al vacío*. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con una solución al 5% de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anh., se evaporó *al vacío* y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el producto diana 4 (146 mg, 64%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 570,1 (C₂₈H₃₀BrN₃O₅+H, requiere 569,5). El compuesto se usó en la

siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-(2-ciclopropilamino-acetilamino)-2-{4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)-but-3-en-1-inil]-benzoilamino}-propiónico (5)

5 A una solución del compuesto **4** (146 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se le añadió ciclopropilamina (36 µl, 0,52 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 10 min y después la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de que se completara, el disolvente se retiró *al vacío*. El residuo se disolvió en EtOAc (60 ml), se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (800 µl) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna YMC-Pack ODS-AC-18 (30 x 100 mm); caudal = 40 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 10 % de B a 50 % de B en 50 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron *al vacío*. El residuo se disolvió en *i*-PrOH (10 ml), se evaporó al vacío y se secó al vacío durante una noche para proporcionar la sal di-trifluoroacetato del producto diana **5** (70 mg, 36%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 545,0 (C₃₁H₃₆N₄O₅+H, requiere 545,6).

15 **Síntesis de N-[(S)-2-(2-ciclopropilamino-acetilamino)-1-hidroxicarbamoil-etil]-4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)-but-3-en-1-inil]-benzamida (100-1)**

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 5 x 2 TFA	738,6	1,0	70 mg	0,095
NH ₂ OH x HCl	69,49	6,0	40 mg	0,57
NaOtBu	96,11	8,0	73 mg	0,76
MeOH		1 ml		
THF		1 ml		

El producto **100-1** (18,4 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó usando el mismo procedimiento que para la síntesis del compuesto (**98-1**). LC-MS [M+H] 546,6 (C₃₀H₃₅N₅O₅+H, requiere 546,6).

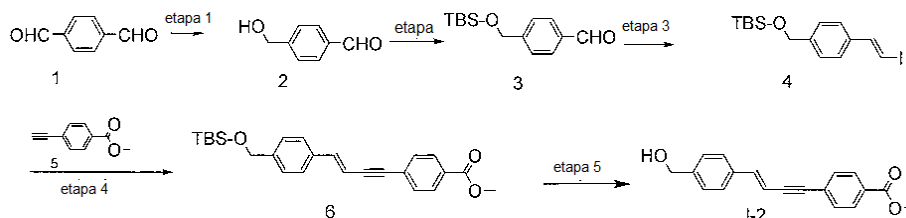
Compuesto	Escala (mmol*)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)**
100-1	0,4	18,4	6,0 %	95	546,6	3,68

* - Basándose en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento
 ** - Método **B** de HPLC-MS

20

Ejemplo 101

Síntesis de éster metílico del ácido (E)-4-[4-(4-hidroximetilfenil)but-3-en-1-inil]benzoico (I-2)



Etapa 1: 4-Hidroximetilbenzaldehído (2)

25 Una suspensión de tereftaldehído (200 g, 1,492 mol, 1,0 equiv.) en THF (1500 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió NaBH₄ (16,94 g, 0,448 mol, 0,3 equiv.) en una porción. La mezcla se agitó a 10~20 °C durante una noche. Se añadieron 800 ml de HCl 1 N y la mezcla se agitó durante 20 min y se volvió transparente. La mayor parte del THF se retiró al vacío. Después, el residuo se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 400 ml) y salmuera (400 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el compuesto **2** (200 g, 98%) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

30

Etapas 2: 4-(terc-Butildimetilsilaniloximetil)benzaldehído (3)

Una solución del compuesto **2** (200 g, 1,47 mol, 1,0 equiv.), TBSCl (220 g, 1,47 mol, 1,0 equiv.) e imidazol (200 g, 2,94 mol, 2,0 equiv.) en DMF (1000 ml) se calentó a 45 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para retirar la mayor parte de la DMF y se añadió DCM (2000 ml). La mezcla se lavó con agua (500 ml x 2) y salmuera (500 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 5 %/EP) para dar el compuesto **3** (130 g, 35,4%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): en ppm, 0,10 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 4,80 (s, 2H), 7,47 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,84 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 9,98 (s, 1H).

Etapas 3: (E)-terc-Butil-4-(2-yodo-vinil)benciloxi]dimetilsilano (4)

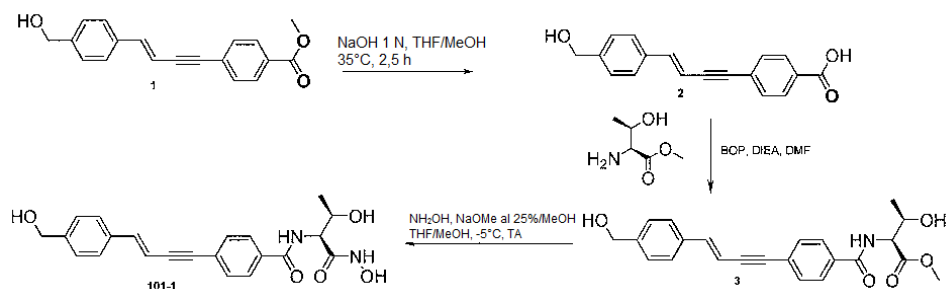
Se añadió cloruro de cromo anhidro (29,3 g, 240 mmol, 6 equiv.) a THF (500 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de triyodometano (31,4 g, 80 mmol, 2 equiv.) en THF (200 ml) a 0~10 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió gota a gota una solución del compuesto **3** (10,0 g, 40 mmol, 1 equiv.) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a 0~10 °C durante 2 h y después a 10~20 °C durante 2 horas más. Se añadieron 400 ml de agua enfriada con hielo y la mezcla se agitó durante 20 min y se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con Na₂S₂O₃ ac. al 20 % (500 ml), agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 2 %/EP) para dar el compuesto del título **4** (9 g, 60 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): en ppm, 0,09 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 4,72 (s, 2H), 6,79 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 7,26 (s, 4H), 7,41 (d, *J* = 15 Hz, 1H).

Etapas 4: Éster metílico del ácido (E)-4-{4-[4-(terc-butildimetilsilaniloximetil)fenil]but-3-en-1-ilnil]benzoico (6)

A una mezcla del compuesto **4** (1,02 g, 2,7 mmol, 1,0 equiv.), **5** (0,43 g, 2,7 mmol, 1,0 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (190 mg, 0,27 mmol, 0,1 equiv.) y Et₃N (5 ml) en THF (50 ml) se le añadió CuI (51 mg, 0,27 mmol, 0,1 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 10~20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml) y se secó (MgSO₄). Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 2%/EP) para dar el compuesto del título **6** (0,625 g, 57%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): en ppm, 0,10 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 3,92 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 6,36 (d, *J*=18 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*=18 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,99 (d, *J*=8,5 Hz, 2H).

Etapas 5: Éster metílico del ácido (E)-4-[4-(4-hidroximetilfenil)but-3-en-1-inil]benzoico (I-2)

A una solución del compuesto **6** (5,65 g, 13,9 mmol, 1 equiv.) en THF (50 ml) se le añadió Et₃N·3HF (6,72 g, 21,7 mmol, 3 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 10~20 °C durante 10 h. La mezcla se concentró para retirar el disolvente y el EtOAc (100 ml) y se añadió NaHCO₃ (50 ml). La mezcla se filtró y el extracto orgánico del filtrado se separó, se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó con MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró hasta alcanzar un volumen de 10 ml y se filtró. La torta de filtro se secó al vacío para dar el compuesto diana **I-2** (3,25 g, 80 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): en ppm, 3,86 (s, 3H), 4,51 (d, *J*=5,76 Hz, 2H), 5,25 (t, *J*=5,76 Hz, 1H), 6,65 (d, *J*=16,5 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,55 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,61 (d, *J*=8,25 Hz, 2H), 7,97 (d, *J*=8,52 Hz, 2H).

N-((1S,2R)-2-Hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[(E)-4-(4-hidroximetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzamida (101-1)**Síntesis de ácido 4-[(E)-4-(4-hidroximetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzoico (2)**

Reactivo	PM	Equiv.	g/ml	mmol
Compuesto 1 (Ach-Triple-Doble(OH)-OMe)	293,33	1,0	780 mg	2,63
NaOH 1 N		2,5	6,5 ml	6,57
THF			4 ml	

MeOH			4 ml	
------	--	--	------	--

El compuesto **2** (710 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco se preparó y se separó usando el **Método General para hidrólisis básica**.

5 **Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-{4-[(E)-4-(4-hidroximetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzoilamino}-butírico (3)**

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 2 x sal sódica	300,28	1,0	99 mg	0,33
H-(S)-Thr-OMe x HCl	169,6	1,2	66 mg	0,39
BOP	442,28	1,3	184 mg	0,42
DIEA	129,24	3,0	172 µl	0,99
DMF			2 ml	

El compuesto **3** (120 mg, 92%) en forma de un sólido de color blanquecino se preparó usando el **acoplamiento de BOP** descrito en el Ejemplo 96 para la síntesis del compuesto **2**. LC-MS [M+H]⁺ 394,3 (C₂₃H₂₃NO₅+H, requiere 394,4). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

10 **Síntesis de 4 N-((1 S,2R)-2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[(E)-4-(4-hidroximetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzamida (101-1)**

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 3	393,4	1,0	120 mg	0,30
NH ₂ OH x HCl	69,49	6,5	135 mg	1,94
NaOMe al 25 %/MeOH		8,8	600 µl	2,64
MeOH		4 ml		
THF		1,5 ml		

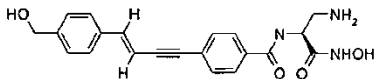
El producto diana **101-1** (20,7 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó usando el **Método General para la formación de hidroxamato**. LC-MS [M+H]⁺ 395,2 (C₂₂H₂₂N₂O₅+H, requiere 395,4).

Compuesto	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)**
101-1	0,33	20,7	16,0	90,0	395,2	5,31

* - Basándose en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento
 ** - Método **B** de HPLC-MS

15

Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente.

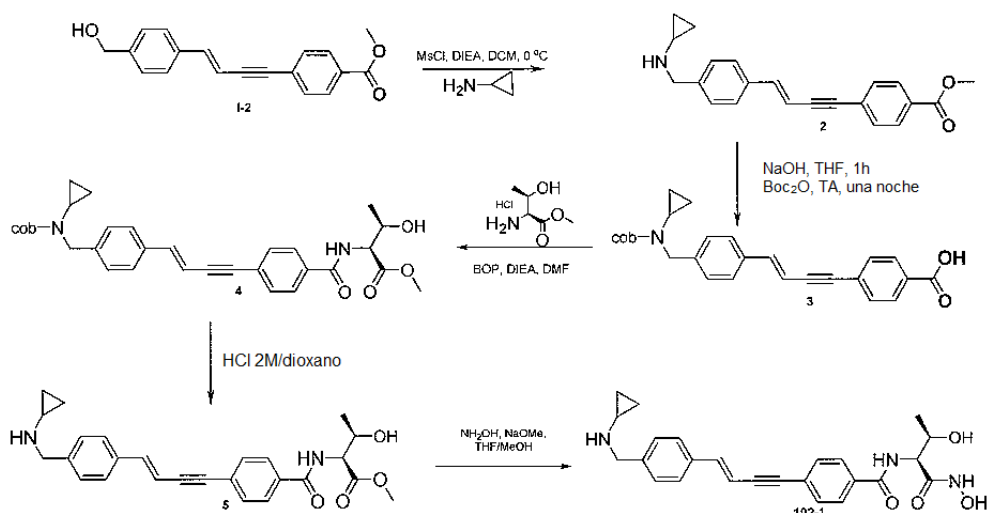
Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
101-2*	(Ejemplo de referencia) 	380,5	4,56	B

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
101-3 (Ejemplo de referencia)		394,2	4,65	B
101-4 (Ejemplo de referencia) de		395,3	5,36	B
101-5**		409,2	5,61	B
101-6*		421,1	2,52	A

* - El grupo protector de Boc del intermedio se retiró con HCl 4 M/dioxano.
** - El éster metílico de diMeSer se preparó de acuerdo con el procedimiento general.

Ejemplo 102

4-[(E)-4-(4-Ciclopropilaminometil-fenil)-but-3-en-1-inil]-N-((1S,2R)-2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-benzamida (102-1) (Ejemplo de referencia)



5

Síntesis de éster metílico del ácido 4-(E)-4-(4-ciclopropilaminometil-fenil)-but-3-en-1-inil-benzoico (2)

Una solución del compuesto 1 (750 mg, 2,56 mmol) y DIEA (1,1 ml, 6,40 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se enfrió a 0 °C seguido de la adición gota a gota de MsCl (0,22 ml, 2,82 mmol) durante el periodo de 5 min. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 10 min seguido de la adición de ciclopropilamina (0,89 ml, 12,8 mmol). Se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. Después de que se completara, el disolvente se retiró *al vacío*. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml), se lavó con agua (150 ml x 2) y salmuera (150 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anh. El

10

disolvente se evaporó *al vacío* para proporcionar el compuesto **2** (848 mg, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. LC-MS [M+H] 332,2 (C₂₂H₂₁NO₂+H, requiere 332,41). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de ácido 4-((E)-4-{4-[(terc-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-fenil}-but-3-en-1-inil)-benzoico (3)

Reactivo	PM	Equiv.	g/ml	mmol
Compuesto 2	331,41	1,0	848 mg	2,56
NaOH ac. 1 N		3,1	8 ml	8,0
Dicarbonato de di-terc-butilo	218,2	1,1	615 mg	2,82
THF			8 ml	
dioxano			5 ml	

5

El compuesto **3** (795 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco se preparó y se separó usando el **Método General** para la **protección con Boc**. LC-MS [M+H] 418,3 (C₂₆H₂₇NO₄+H, requiere 418,5).

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-[4-((E)-4-{4-[(terc-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-fenil}-but-3-en-1-inil)-benzoilamino]-3-hidroxi-butírico (4)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 3	417,5	1,0	155 mg	0,37
H-(S)-Thr-OMe x HCl	169,6	1,2	75 mg	0,44
BOP	442,28	1,3	212 mg	0,48
DIEA	129,24	3,0	190 µl	1,10
DMF			2,5 ml	

10

El producto **4** (140 mg, 71 %) en forma de un aceite de color amarillo claro se preparó usando el **acoplamiento de BOP** descrito en el Ejemplo 96 como para la síntesis del compuesto 2. LC-MS [M+H] 533,4 (C₃₁H₃₆N₂O₆+H, requiere 533,6). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-[4-((E)-4-(4-ciclopropilaminometil-fenil)-but-3-en-1-inil)-benzoilamino]-3-hidroxi-butírico (5)

15

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 4	532,6	1,0	140 mg	0,26
HCl 4 N/dioxano		23,0	1,5 ml	6,0
dioxano			1,5 ml	

El producto **5** (121 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco se preparó usando el **Método General para desprotección con Boc**. LC-MS [M+H] 433,4 (C₂₆H₂₈N₂O₄+H, requiere 433,5). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de 4-[(E)-4-(4-ciclopropilaminometil-fenil)-but-3-en-1-inil]-N-((1S,2R)-2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-benzamida (102-1)

20

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 5 x HCl	468,97	1,0	121 mg	0,26
NH ₂ OH x HCl	69,49	7,4	135 mg	1,94

ES 2 602 615 T3

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
NaOMe al 25 %/MeOH		10,0	600 µl	2,64
MeOH		4 ml		
THF		1,5 ml		

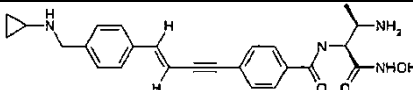
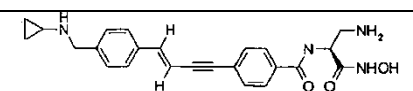
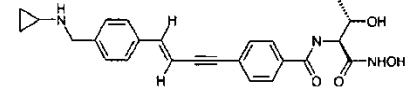
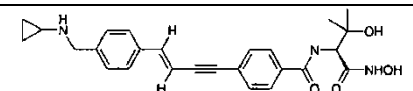
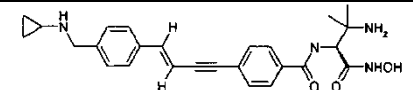
El producto **102-1** (57,6 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó usando el **Método General para la formación de hidroxamato**. LC-MS [M+H] 434,4 (C₂₅H₂₇N₃O₄+H, requiere 434,5).

Compuesto	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)**
102-1	0,37	57,6	28,5	90,1	434,3	4,41

* - Basándose en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento

** - Método **B** de HPLC-MS

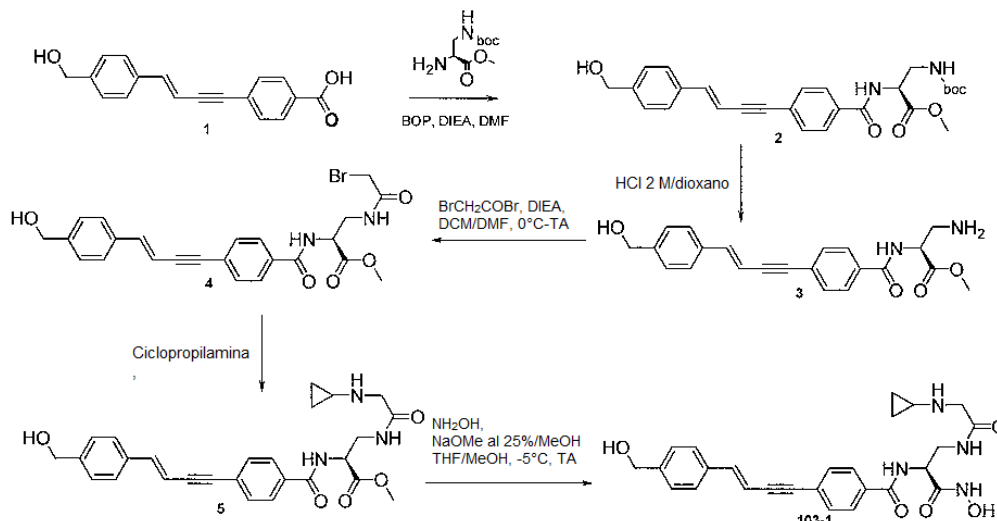
5 Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente.

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
102-2 (Ejemplo de referencia)		433,2	3,86	B
102-3	 (Ejemplo de referencia)	419,6	3,69	B
102-4	 (Ejemplo de referencia)	434,3	4,44	B
102-5 *	 (Ejemplo de referencia)	448,5	4,69	B
102-6		447,9	2,74	A

* - El éster metílico de di-Me-Ser se preparó de acuerdo con el procedimiento general.

** - El grupo protector de Boc antes de la formación de hidroxamato se retiró con HCl 2 N/dioxano

Ejemplo 103 (Ejemplo de referencia)

N-[(S)-2-(2-Ciclopropilamino-acetilamino)-1-hidroxicarbamoil-etil]-4-[(E)-4-(4-hidroximetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzamida (103-1)5 **Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-{4-[(E)-4-(4-hidroximetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzoilamino}-propiónico (2)**

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 1 x sal sódica	300,28	1,0	120 mg	0,40
H-(S)-DAP(Boc)-OMe x HCl	254,7	1,2	122 mg	0,48
BOP	442,28	1,3	230 mg	0,52
DIEA	129,24	3,0	210 µl	1,2
DMF			3 ml	

10 El compuesto 2 (191 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino se preparó usando el procedimiento del **acoplamiento de BOP** descrito en el Ejemplo 96 como para la síntesis del compuesto 2. LC-MS [M+H] 479,3 (C₂₇H₃₀N₂O₆+H, requiere 479,5). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-amino-2-{4-[(E)-4-(4-hidroximetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzoilamino}-propiónico (3)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 2	478,5	1,0	191 mg	0,4
HCl 4 N/dioxano		30	3 ml	12
Dioxano/MeOH (1:1)			3 ml	

15 El producto 3 (165 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco se preparó usando el **Método General para desprotección con Boc**. LC-MS [M+H] 379,1 (C₂₂H₂₂N₂O₄+H, requiere 379,4).

Síntesis de éster metílico del ácido ((S)-3-(2-bromo-acetilamino)-2- {4-[(E)-4-(4-hidroximetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzoilamino}-propiónico (4)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 3 x HCl	414,9	1,0	165 mg	0,40
Bromuro de bromoacetilo	201,86	1,0	35 µl	0,40
DIEA	129,24	2,5	180 µl	1,0
CH ₂ Cl ₂		4 ml		
DMF		1 ml		

5 El producto diana **4** (199 mg, 100 %), en forma de un sólido de color amarillo, se preparó usando el método descrito en el compuesto 4 del Ejemplo 100. LC-MS [M+H] 501,3 (C₂₄H₂₃BrN₂O₅+H, requiere 500,4). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-(2-ciclo-propilamino-acetilamino)-2-[4-[(E)-4-(4-hidroximetilfenil)-but-3-en-1-inil]-benzoilamino]-propiónico (5)

Reactivo	PM	Equiv.	g/ml	mmol
Compuesto 4	499,35	1,0	199 mg	0,40
Ciclopropilamina	57,09	3,7	100 µl	1,48
CH ₂ Cl ₂			4 ml	

10 El compuesto diana 5 (124 mg, 65 %) en forma de sólido se preparó usando el método descrito en el compuesto 5 del Ejemplo 100. LC-MS [M+H] 476,3 (C₂₇H₂₉N₃O₅+H, requiere 476,6).

Síntesis de N-[(S)-2-(2-ciclopropilamino-acetilamino)-1-hidroxicarbamoil-etil]-4-[(E)-4-(4-hidroximetil-fenil)-but-3-en-1-inil]-benzamida (103-1)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 5	475,6	1,0	124 mg	0,26
NH ₂ OH x HCl	69,49	7,4	135 mg	1,94
NaOMe al 25 %/MeOH		10,0	600 µl	2,64
MeOH		4 ml		
THF		1,5 ml		

15 El producto **6** (12,2 mg) en forma de un sólido de color blanco se preparó usando el **Método General para la formación de hidroxamato**. LC-MS [M+H] 477,3 (C₂₆H₂₈N₄O₅+H, requiere 477,5).

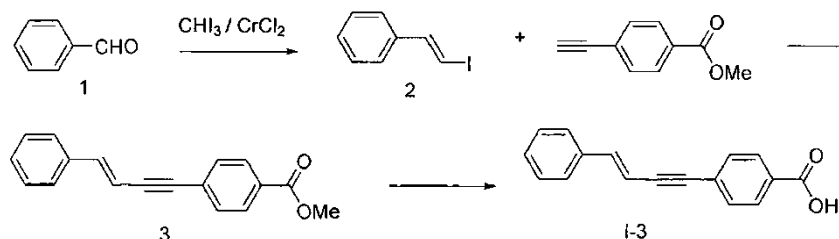
Compuesto	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)**
103-1	0,4	12,2	5,2	98,9	477,3	4,8

* - Basándose en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento

** - Método **B** de HPLC-MS

Ejemplo 104

Síntesis de ácido (E)-4-(4-fenilbut-3-en-1-inil)benzoico (I-3)



(Ejemplo de referencia)

5 (E)-(2-Yodovinil)benzeno (2)

Se añadió cloruro de cromo anhidro (37,1 g, 302 mmol, 8 equiv.) a THF (400 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución de triyodometano (59,7 g, 151 mmol, 4 equiv.) en THF (500 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió gota a gota una solución de benzaldehído **1** (4,0 g, 37,7 mmol, 1 equiv.) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (800 ml x 2). La fase orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ ac. al 20 % (300 ml), agua (800 ml) y salmuera (300 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc y hexanos. Después de la filtración, los filtrados se concentraron para dar el compuesto del título **2** (7,2 g, 83%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm, 6,83 (d, J= 15,1 Hz, 1H), 7,29-7,32 (m, 5H), 7,43 (d, J=14,8 Hz, 1H).

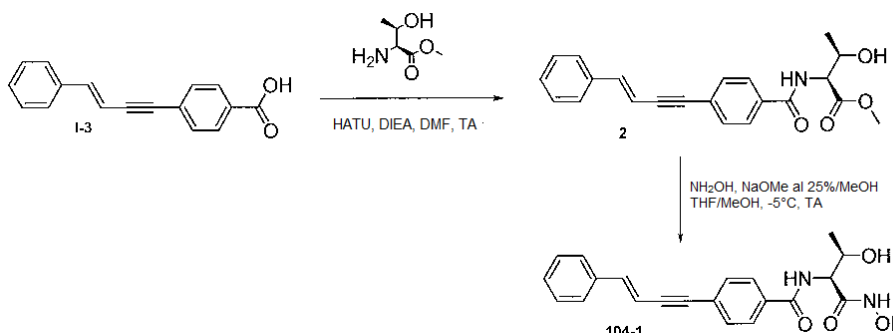
15 Éster metílico del ácido (E)-4-(4-fenilbut-3-en-1-inil)benzoico (3)

A una mezcla del compuesto **2** (3,77 g, 16,4 mmol, 1,0 equiv.), **4** (2,62 g, 16,4 mmol, 1,0 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,58 mg, 0,82 mmol, 0,05 equiv.) y Et₃N (10 ml) en THF (100 ml) se le añadió CuI (0,32 g, 1,64 mmol, 0,1 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (300 ml), se lavó con agua (300 ml) y salmuera (150 ml) y se secó (MgSO₄). Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 15 %/Hexanos) para dar el compuesto del título **3** (2,56 g, 60 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm, 3,87 (s, 3H), 6,70 (d, J=16,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J=16,2 Hz, 1H), 7,35-7,43 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 4H), 7,97 (d, J=8,22 Hz, 2H)

Ácido (E)-4-(4-fenilbut-3-en-1-inil)benzoico (I-3)

25 El producto **I-3** (1,45 g, 61 %) se preparó y se separó usando el **Método General** para hidrólisis básica. MS (m/z): [M-H]⁻ =247, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm, 6,70 (d, J=16,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J=16,2 Hz, 1H), 7,32-7,42(m, 3H), 7,58-7,61 (m, 4H), 7,95 (d, J=8,5 Hz, 2H).

N-((1S,2R)-2-Hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-((E)-4-fenil-but-3-en-1-inil)-benzamida (104-1)



30 Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(E)-4-fenil-but-3-en-1-inil]-benzoilamino]-butírico (2)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 1 (Ach-Tr-Db-OH)	248,28	1,0	85 mg	0,34
H-(S)-Thr-OMe x HCl	169,6	1,1	63 mg	0,37

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
HATU	380,2	1,2	155 mg	0,41
DIEA	129,24	3,0	178 μ l	1,0
DMF			2 ml	

El producto **2** (123 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco se preparó usando el **Método General para el acoplamiento de HATU**. LC-MS [M+H] 364,7 (C₂₂H₂₁NO₄ +H, requiere 364,42). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

5 **Síntesis de N-((1S,2R)-2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-((E)-4-fenil-but-3-en-1-inil)-benzamida (23)**

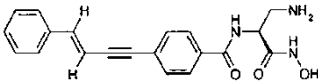
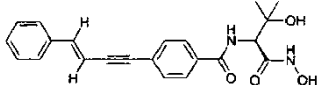
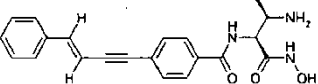
Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 2	363,4	1,0	123 mg	0,34
NH ₂ OH x HCl	69,49	8,0	188 mg	2,7
NaOMe al 25 %/MeOH		10,0	777 μ l	3,4
MeOH		4 ml		
THF		1,5 ml		

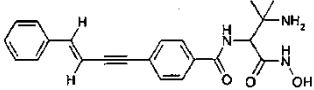
El producto **104-1** (58,7 mg, 48%) en forma de un sólido de color blanco se preparó usando el **Método General para la formación de hidroxamato**. LC-MS [M+H] 365,4 (C₂₁H₂₀N₂O₄ +H, requiere 365,4).

Compuesto	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)**
104-1	0,34	58,7	48	98,0	365,4	7,28

* - Basándose en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento
 ** - Método **B** de HPLC-MS

10 Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente.

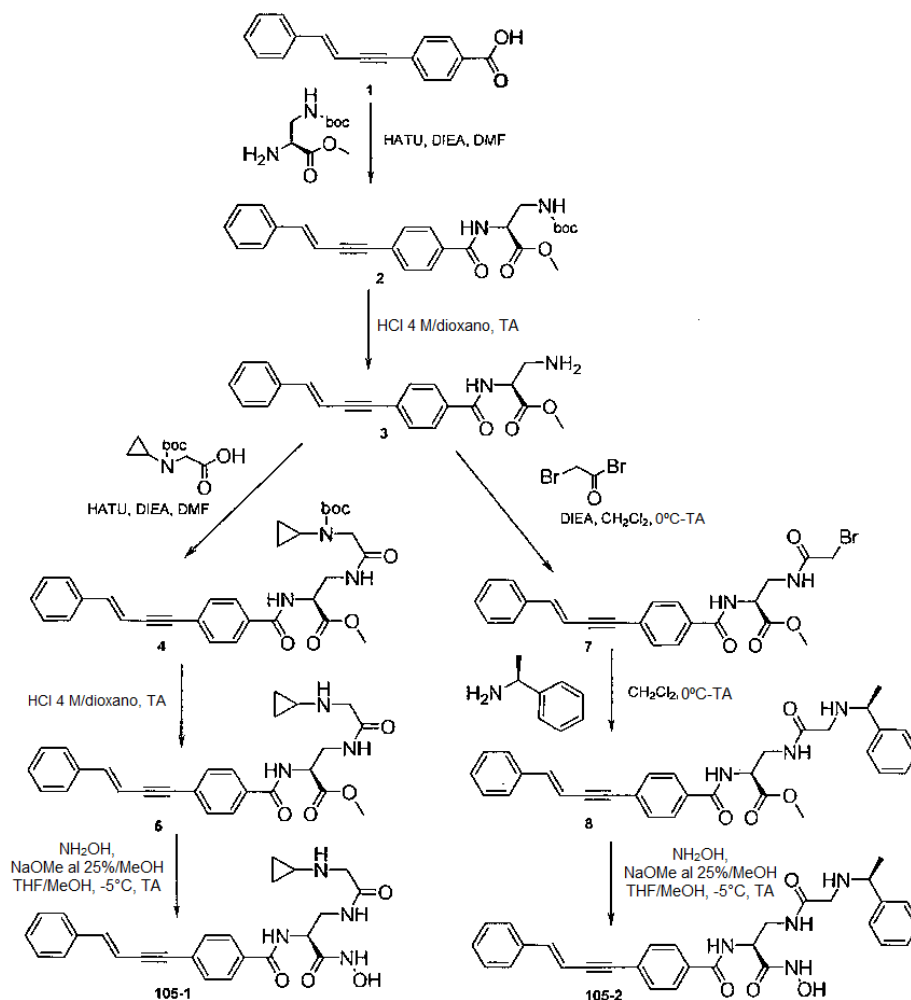
Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
104-2	(Ejemplo de referencia) 	350,7	6,38	B
104-3*	(Ejemplo de referencia) 	379,7	7,58	B
104-4	(Ejemplo de referencia) 	364,7	6,46	B

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
104-5**		378,5	4,55	A
* - El éster metílico de diMeSer se preparó de acuerdo con el procedimiento general.				
** - El grupo protector de Boc antes de la formación de hidroxamato se retiró con HCl 4 N/dioxano.				

Ejemplo 105 (Ejemplo de referencia)

N-[(S)-2-(2-Ciclopropilamino-acetilamino)-1-hidroxicarbamoil-etil]-4-((E)-4-fenil-but-3-en-1-inil)-benzamida (105-1)

- 5 N- [(S)-1-Hidroxicarbamoil-2-[2-((S)-1-fenil-etilamino)-acetilamino]-etil]-4-((E)-4-fenil-but-3-en-1-inil)-benzamida (105-2)



Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-((E)-4-fenil-but-3-en-1-inil)-benzoilamino]-propiónico (2)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 1 (Ach-Tr-Db-OH)	248,3	1,0	189 mg	0,76
H-(S)-DAP(Boc)-OMe x HCl	254,7	1,2	232 mg	0,91

HATU	380,2	1,2	346 mg	0,91
DIEA	129,2	3,0	397 µl	2,28
DMF			4 ml	

El producto **2** (328 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino se preparó usando el **Método General para el acoplamiento de HATU**. LC-MS [M+H] 433,8 (C₂₆H₂₈N₂O₄ +H, requiere 433,52). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de éster metílico del ácido ((S)-3-amino-2-[4-((E)-4-fenil-but-3-en-1-inil)-benzoilamino]-propiónico (3)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 2	432,5	1,0	328 mg	0,76
HCl 4 N/dioxano		31,6	6 ml	24,0

5

El producto **3** (292 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco se preparó usando el **Método General para desprotección con Boc**. LC-MS [M+H] 349,7 (C₂₁H₂₀N₂O₃+H, requiere 349,41).

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-[2-(terc-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-acetilamino]-2-[4-((E)-4-fenil-but-3-en-1-inil)-benzoilamino]-propiónico (4)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 3 x HCl	384,9	1,0	146 mg	0,38
N-Boc-N-Ciclopropil-Gly-OH	215,25	1,1	90 mg	0,42
HATU	380,2	1,2	175 mg	0,46
DIEA	129,2	3,0	198 µl	1,14
DMF			3 ml	

10

El producto **4** (207 mg, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo claro se preparó usando el **Método General para el acoplamiento de HATU**. LC-MS [M+H] 546,4 (C₃₁H₃₅N₃O₆ +H, requiere 546,64). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-(2-ciclopropilamino-acetilamino)-2-[4-((E)-4-fenil-but-3-en-1-inil)-benzoilamino]-propiónico (5)

15

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 4	545,6	1,0	207 mg	0,38
HCl 4 N/dioxano		31,6	3 ml	12,0

El producto **5** (183 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco se preparó usando el **Método General para desprotección con Boc**. LC-MS [M+H] 446,3 (C₂₆H₂₇N₃O₄+H, requiere 446,52).

Síntesis de N-[(S)-2-(2-ciclopropilamino-acetilamino)-1-hidroxycarbamoil-etil]-4-((E)-4-fenil-but-3-en-1-inil)-benzamida (105-1)

20

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 5 x HCl	481,97	1,0	183 mg	0,38
NH ₂ OH x HCl	69,49	8,0	211 mg	3,0
NaOMe al 25 %/MeOH		10,0	868 µl	3,8
MeOH		4 ml		

THF		1,5 ml		
-----	--	--------	--	--

El producto **105-1** (21,7 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco se preparó usando el **Método General para la formación de hidroxamato**. LC-MS [M+H] 447,3 (C₂₅H₂₆N₄O₄+H, requiere 447,52).

Compuesto	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
105-1	0,38	21,7	10	99,0	447,3	6,49

* - Basándose en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento

** - Método **B** de HPLC-MS

5 **Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-(2-bromo-acetilamino)-2-[4-((E)-4-fenil-but-3-en-1-inil)-benzoilamino]-propiónico (7)**

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 3 x HCl	384,9	1,0	146 mg	0,38
Bromuro de bromoacetilo	201,86	1,08	36 µl	0,41
DIEA	129,24	2,6	174 µl	1,0
CH ₂ Cl ₂		3 ml		

El producto diana 7 (150 mg, 85 %), en forma de un sólido de color amarillo, se preparó usando el método descrito en el compuesto 4 del Ejemplo 19. LC-MS [M+H] 470,7 (C₂₃H₂₁BrN₂O₄+H, requiere 470,34).

10 **Síntesis de éster metílico del ácido (S)-2-[4-((E)-4-fenil-but-3-en-1-inil)benzoilamino]-3-[2-((S)-1-fenil-etilamino)-acetilamino]-propiónico (8)**

Reactivo	PM	Equiv.	g/ml	mmol
Compuesto 7	469,3	1,0	150 mg	0,32
(S)-(-)-alfa-Metilbencilamina	121,18	3,0	124 µl	0,96
CH ₂ Cl ₂			3 ml	

El compuesto diana 8 (155 mg, 95 %), en forma de un sólido, se preparó usando el método descrito en el compuesto 5 del Ejemplo 19. LC-MS [M+H] 510,3 (C₃₁H₃₁N₃O₄+H, requiere 510,61).

15 **N-((S)-1-Hidroxycarbamoil-2-[2-((S)-1-fenil-etilamino)-acetilamino]-etil)-4-((E)-4-fenil-but-3-en-1-inil)-benzamida (105-2)**

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 8	509,61	1,0	155 mg	0,30
NH ₂ OH x HCl	69,49	8,0	167 mg	2,4
NaOMe al 25 %/MeOH		10,0	685 µl	3,0
MeOH		3 ml		
THF		1,2 ml		

El producto **105-2** (41,7 mg), en forma de un sólido de color blanco, se preparó usando el **Método General para la formación de hidroxamato**. LC-MS [M+H] 511,8 (C₃₀H₃₀N₄O₄+H, requiere 511,61).

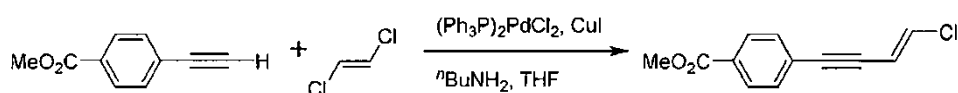
Compuesto	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)**
105-2	0,38	41,7	17,5	97,3	511,8	7,38
* - Basándose en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento						
** - Método B de HPLC-MS						

Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente.

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
105-3		460,4	7,79	B
105-4		511,8	7,37	B
105-5		525,2	7,56	B

Ejemplo 106 (Ejemplo de referencia)

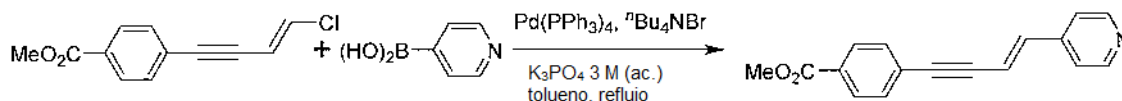
5 4-[(3E)-4-Clorobut-3-en-1-in-1-il]benzoato de metilo



4-[(3E)-4-Clorobut-3-en-1-in-1-il]benzoato de metilo

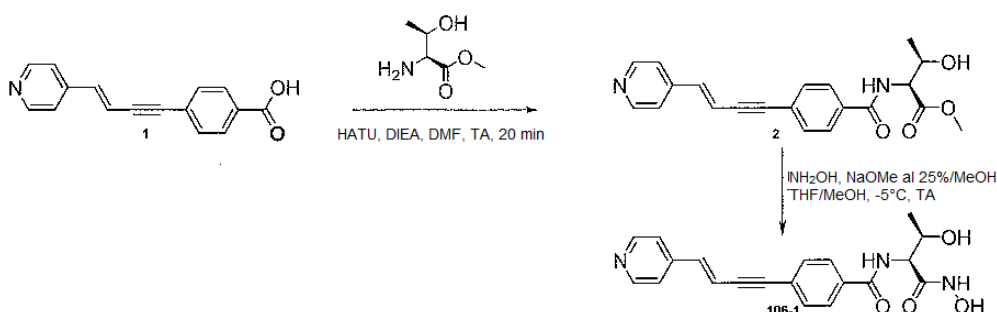
Se disolvió 4-etinilbenzoato de metilo (2,0 g, 12,5 mmol, 1 equiv.) en 200 ml de THF anhidro en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *n*-butilamina (2,5 ml, 25,3 mmol, 2 equiv.) seguido de *trans*-1,2-dicloroetileno (1,95 ml, 25,3 mmol, 2 equiv.). Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,44 g, 0,63 mmol, 0,05 equiv.) en forma de un sólido y la mezcla de reacción se agitó durante 20-30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió yoduro de cobre (0,26 g, 1,4 mmol, 0,11 equiv.) durante de un sólido a la solución de color ámbar transparente, que se volvió muy oscura en diez minutos. La agitación en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se continuó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se pasó THF a través de la torta de filtro hasta que el filtrado fue incoloro. Los volátiles se retiraron *por* evaporación rotatoria y el residuo de color rojo oscuro-pardo se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló para dar el producto en forma de un sólido de color pardo oscuro. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 2,5 % en hexanos como eluyente. Rendimiento: 1,55 g, 56%. F_r de TLC = 0,46 (1:9 de acetato de etilo:hexanos). APCI(-) *m/z* = 219 amu como señal secundaria. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm: 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 6,16 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H).

4-[(3E)-4-Piridin-4-ilbut-3-en-1-in-1-il]benzoato de metilo



4-[(3E)-4-Piridin-4-ilbut-3-en-1-in-1-il]benzoato de metilo

Se pusieron 4-[(3E)-4-clorobut-3-en-1-in-1-il]benzoato de metilo (47 mg, 0,21 mmol, 1 equiv.), ácido 4-piridilborónico (28 mg, 0,23 mmol, 1,1 equiv.) y bromuro de tetra-*n*-butilamonio (58 mg, 0,21 mmol, 1 equiv.) en un matraz y se disolvieron en 5 ml de tolueno. Se añadió K₃PO₄ acuoso (3 M, 0,20 ml, 0,60 mmol, 2,8 equiv.), seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (18 mg, 0,016 mmol, 0,08 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante tres horas y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por TLC en 1:9 de acetato de etilo:hexanos confirmó la ausencia de material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y salmuera y después los volátiles se retiraron *por* evaporación rotatoria. El residuo se puso sobre sílice y se eluyó con acetato de etilo al 33%/hexanos para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 26 mg (46%). Fr de TLC = 0,20 (acetato de etilo al 40 %/hexanos). APCI(+) *m/z* = 246 amu. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm: 8,60 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H).

N-((1S,2R)-2-Hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-((E)-4-piridin-4-il-but-3-en-1-inil)-benzamida (106-1)**Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-((E)-4-piridin-4-il-but-3-en-1-inil)-benzoilaminol-butírico (2)**

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 1 x sal sódica	271,25	1,0	109 mg	0,4
H-(S)-Thr-OMe x HCl	169,6	1,2	82 mg	0,48
HATU	380,2	1,2	183 mg	0,48
DIEA	129,24	3,0	209 µl	1,2
DMF			2,5 ml	

El compuesto **2** (146 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo claro se preparó usando el **Método General para el acoplamiento de HATU**. LC-MS [M+H] 365,7 (C₂₁H₂₀N₂O₄+H, requiere 365,4). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de N-((1S,2R)-2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-((E)-4-piridin-4-il-but-3-en-1-inil)-benzamida (106-1)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 2	364,4	1,0	146 mg	0,4
NH ₂ OH x HCl	69,49	8,0	222 mg	3,2
NaOMe al 25 %/MeOH		10,0	914 µl	4,0
MeOH		5 ml		
THF		2 ml		

El producto 106-1 (52 mg) en forma de un sólido de color blanquecino se preparó usando el **Método General para la formación de hidroxamato**. LC-MS [M+H] 366,8 (C₂₀H₁₉N₃O₄+H, requiere 366,4).

Compuesto	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)**
106-1	0,4	52 mg	27,2 %	99,2	366,8	2,30

* - Basándose en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento
 ** - Método A de HPLC-MS

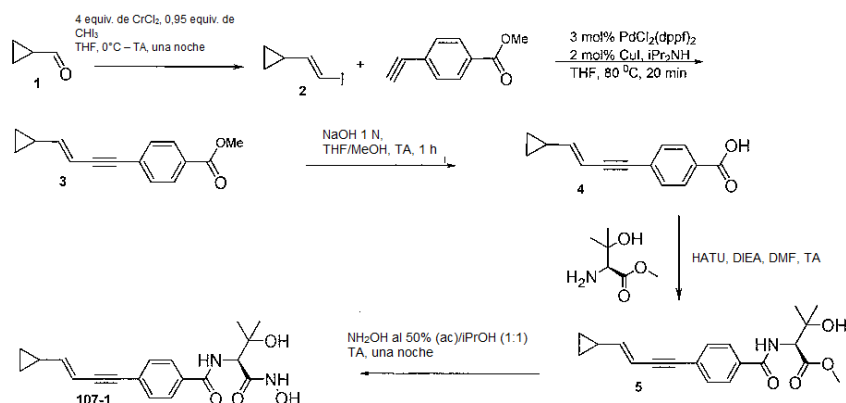
Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente.

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
106-2*		380,6	3,22	B
106-3**		365,8	1,97	B
106-4		365,9	1,98	A
106-5		380,8	3,22	B
106-6		382,8	4,46	A
106-7		397,7	5,14	A

* - El éster metílico de di-Me-Ser se preparó de acuerdo con el procedimiento general.
 ** - El grupo protector de Fmoc antes de la formación de hidroxamato se retiró con piperidina al 20 %/EtOAc.

5 Ejemplo 107

4-((E)-4-Ciclopropil-but-3-en-1-inil)-N-((S)-2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-2-metil-propil)-benzamida (Ejemplo de referencia) (107-1)



Síntesis de ((E)-2-Yodo-vinil)-ciclopropano (2)

El cloruro de cromo (II) (15,0 g, 122,1 mmol) se puso en un matraz en la caja de manipulación con guantes con una barra de agitación y se tapó con un tapón. Con buena agitación, se añadió rápidamente el THF (anh., 120 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15-30 min en una atmósfera de nitrógeno, el matraz se sumergió en un baño de hielo durante 30 min. A la suspensión fría se le añadió gota a gota una solución de yodoformo (11,42 g, 29,0 mmol) en THF (anh., 75 ml). Después de 5 min, a la suspensión agitada vigorosamente se le añadió gota a gota la solución en forma pura de ciclopropilaldehído 1 (2,43 ml, 30,5 mmol) en THF (anh., 60 ml). Después de agitar a 0 °C durante 2 h, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con pentano (300 ml x 2). La fase orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ ac. al 20 % (150 ml), agua (300 ml) y salmuera (300 ml), después se secó sobre MgSO₄ (anh.), se filtró y el pentano se *concentró al vacío* a 220 mbar hasta alcanzar un volumen mínimo (20 ml). El residuo se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional (precaución: el yoduro de ciclopropil vinilo es un material volátil).

Síntesis de éster metílico del ácido 4-((E)-4-ciclopropil-but-3-en-1-inil)-benzoico (3)

Una solución de éster metílico del ácido 4-etinil-benzoico (1,76 g, 11,0 mmol), diisopropilamina (4,7 ml, 33 mmol), los catalizadores PdCl₂(dppf)₂ (302 mg, 0,37 mmol) y el yoduro de cobre (I) (46 mg, 0,24 mmol) en THF (anh., 30 ml) se purgó durante 10 min con nitrógeno seco. Después, esta mezcla se añadió a una solución en pentano del compuesto 1 (13,5 ml, C = ~ 200 mg/ml, ~ 2,7 g, 14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 20 min y se enfrió a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (150 ml), HCl 0,5 N (150 ml) y salmuera (150 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se evaporó *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una unidad CombiFlash® Companion equipada con columna ultrarrápida RediSep® (fase normal, gel de sílice con tamaño promedio de partículas de 35-60 micrómetros, 40 g, Teledyne Isco); caudal = 40 ml/min; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOAc; gradiente de 0-30 % de B en 60 min. Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el material diana 3 (1 g, 40 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS [M+H] 227,7 (C₁₅H₁₄O₂+H requiere 227,29).

Síntesis de ácido 4-((E)-4-ciclopropil-but-3-en-1-inil)-benzoico (4)

Reactivo	PM	Equiv.	g/ml	mmol
Compuesto 3	226,28	1,0	1,0 g	4,41
NaOH 1 N		4,0	18 ml	18,0
THF/MeOH (1:1)			18 ml	

El compuesto 4 (800 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco se preparó y se separó usando el **Método General** para hidrólisis básica. LC-MS [M+H] 213,5 (C₁₄H₁₂O₂ +H, requiere 213,3). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional. La comprobación de una muestra por LC-MS mostró un pico de producto principal (Tr = 5,10 min, isómero E) con ~12% del isómero cis (Tr = 4,96 min) (Método A de HPLC-MS).

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-2-[4-((E)-4-ciclopropil-but-3-en-1-inil)-benzoilamino]-3-hidroxi-3-metil-butírico (5)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 4	212,25	1,0	85 mg	0,4
H-(S)-diMe-Ser-OMe x HCl*	169,6	1,13	76 mg	0,45
HATU	380,2	1,2	183 mg	0,48
DIEA	129,24	3,0	209 µl	1,2
DMF			2 ml	

* - El éster metílico de di-Me-Ser se preparó de acuerdo con el procedimiento general.

El compuesto 5 (130 mg, 96%) en forma de un sólido de color blanco se preparó usando el **Método General para el acoplamiento de HATU**. LC-MS [M+H] 342,8 (C₂₀H₂₃NO₄+H, requiere 342,4).

Síntesis de 4-((E)-4-ciclopropil-but-3-en-1-inil)-N-((S)-2-hidroxi-1-hidroxicarbamoil-2-metil-propil)-benzamida (107-1)

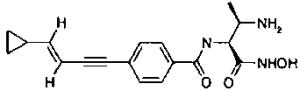
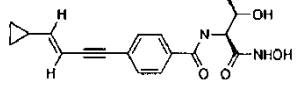
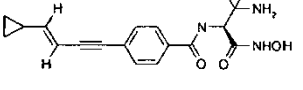
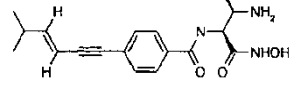
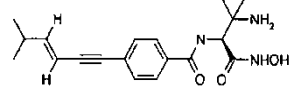
5 Se añadió alcohol isopropílico (2 ml) al éster triple-doble 5 (130 mg, 0,38 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo durante 5 min. A la mezcla se le añadió NH₂OH (ac. al 50 %, 2 ml, 32,8 mmol). Después de 5 min, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó hasta que la reacción se completó (~ 16 h, según se determinó mediante análisis por LC-MS). El volumen de disolvente se redujo a la mitad usando una corriente de nitrógeno y se añadió agua (8 ml). La suspensión se agitó minuciosamente (vibromezclador y sonicación), se centrifugó y el sobrenadante se desechó. Al sólido se le añadió agua (8 ml) y la suspensión se agitó minuciosamente, se centrifugó y el sobrenadante se desechó. El sólido se disolvió en DMSO (600 µl) y se sometió a purificación por HPLC. 10 [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el producto diana (66,3 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H]⁺ 343,7 (C₁₉H₂₂N₂O₄+H, requiere 343,4).

Compuesto	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min)**
107-1	0,4	66,3 mg	48,4 %	97,5	343,7	6,41

* - Basándose en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento
 ** - Método B de HPLC-MS

15

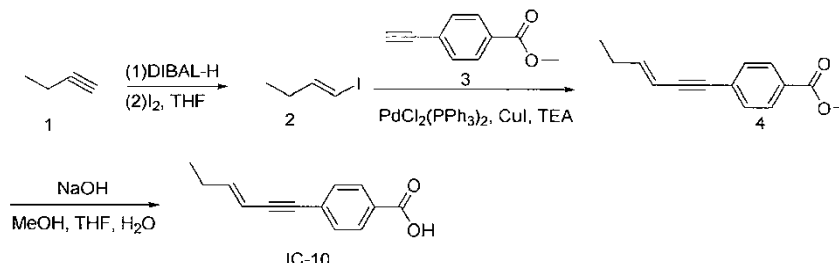
Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente.

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
107-2	 (Ejemplo de referencia)	328,7	3,86	A
107-3	 (Ejemplo de referencia)	329,8	4,32	B
107-4*		342,7	5,59	B
107-5*	 (Ejemplo de referencia)	330,7	6,01	A
107-6*		344,8	6,14	B

* - El grupo protector de Boc antes de la formación de hidroxamato se retiró con HCl 2 N/dioxano.
 ** - El armazón deseado para este producto se preparó partiendo de isobutiraldehído

Ejemplo 108**Síntesis de ácido (E)-4-(hex-3-en-1-inil)benzoico (IC-10)**

(Ejemplo de referencia)

**5 (E)-1-yodobut-1-eno (2)**

A but-1-ina (1,5 g, 27,78 mmol) en un tubo sellable a 0 °C se le añadió DIBAL-H en hexano (1 M; 28 ml, 28 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se dejó en reposo durante 30 min a TA antes de que se calentara a 55-60 °C durante 4 h. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó al vacío (usando un colector de distribución al vacío) y el residuo se disolvió en THF (15 ml) a 0 °C. La solución resultante se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota I₂ (8,47 g, 33,3 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se dejó calentar a 0 °C. Y se transfirió mediante una cánula a una mezcla agitada de HCl 1 M (70 ml) y Et₂O (40 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tiosulfato sódico acuoso saturado (40 ml), NaOH 1 M (40 ml), agua destilada (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se sometió a evaporación rotatoria a 0 °C para dar el compuesto 2 en forma de un líquido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

15 4-(Hex-3-en-1-inil)benzoato de (E)-metilo (4)

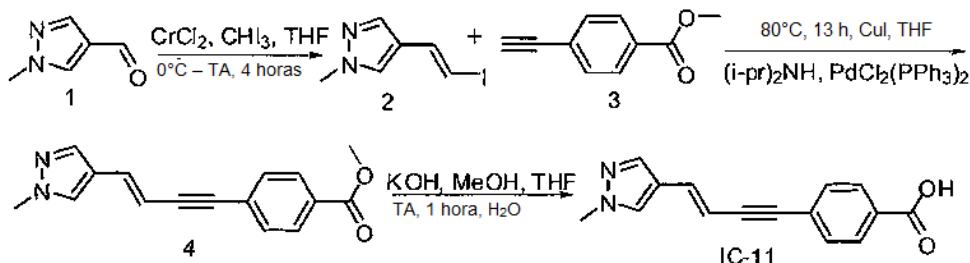
Reactivo	PM	Equiv.	mmol	g, ml
Compuesto 2	182,00	1,0	16,2	2,94g
4-Etinilbenzoato de metilo	160,17	1,0	16,2	2,58g
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	701,90	0,1	1,62	1,13g
CuI	190,45	0,1	1,62	0,216g
TEA	101,19	13,0	220	30 ml
THF				150 ml

El compuesto 4 (1,8 g, 52%) en forma de un líquido de color amarillo claro se preparó usando el método descrito en el compuesto 5 del Ejemplo 96. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm, 1,06 (t, J=15 Hz, 3H), 2,2 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 5,70 (d, J=15,5 Hz, 1H), 6,35 (m, 1H), 7,46 (d, J=8 Hz, 2H), 7,97 (d, J=8,5 Hz, 2H).

20 Ácido (E)-4-(hex-3-en-1-inil)benzoico (IC-10)

Reactivo	PM	Equiv.	mmol	g, ml
Compuesto 4	214,26	1,0	8,41	1,8g
NaOH (solución 2 N)				9 ml
THF				9 ml
Metanol				9 ml

El compuesto IC-10 (1,5 g, 89%) en forma de un sólido de color blanco se preparó y se separó usando el **Método General** para hidrólisis básica. ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d₆): δ ppm, 1,0 (t, J=15 Hz, 3H), 2,18(m, 2H), 5,83 (d, J=16 Hz, 1H), 6,37 (m, 1H), 7,53(d, J=8,5 Hz, 2H), 7,92 (d, J=8,5 Hz, 2H), 13,12(s, 1H)

Síntesis de ácido (E)-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)but-3-en-1-inil)benzoico (IC-11)**(Ejemplo de referencia)****(E)-4-(2-yodovinil)-1-metil-1H-pirazol (2)**

Reactivo	PM	Equiv.	mmol	g, ml
Compuesto 1	110,11	1,0	8,2	900 mg
Cloruro de cromo	122,90	6,0	49,2	5,555 g
triiodometano	393,73	4,0	32,8	12,914 g
THF				185 ml

5

El compuesto diana 2 (635 mg, 33%) se preparó usando el método descrito en el compuesto 5 del Ejemplo 96. $[M+1]^+$: 234,9. $^1\text{H RMN}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,87 (s, 3 H), 6,43 (d, $J=14,8$ Hz, 1 H), 7,21 (s, $J=14,8$ Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H).

4-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)but-3-en-1-inil)benzoato de (E)-metilo (4)

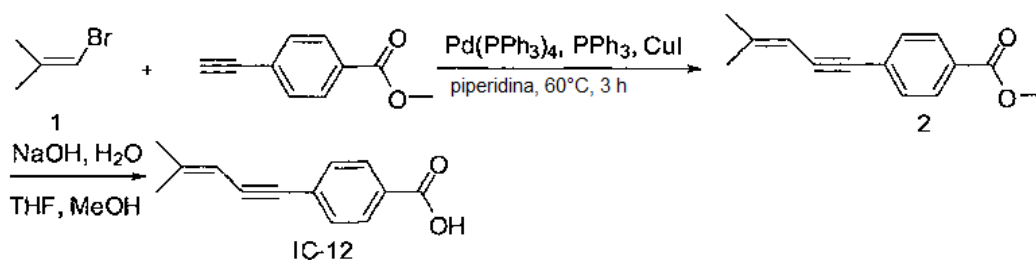
- 10 A una mezcla del compuesto (E)-4-(2-yodovinil)-1-metil-1H-pirazol (635 mg, 2,7 mmol, 1,0 equiv.), 4-etinilbenzoato de metilo (434 g, 2,7 mmol, 1,0 equiv.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (190 mg, 0,3 mmol, 0,1 equiv.) y $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$ (546 mg, 5,4 mmol, 2 equiv.) en THF (100 ml) se le añadió CuI (51 mg, 0,3 mmol, 0,1 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml) y se secó (MgSO_4). Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 5 %/Hexanos) para dar el compuesto del título 4 (532 mg, 74%).
- 15 $[M+H]^+$: 267,0

Ácido (E)-4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)but-3-en-1-inil)benzoico (IC-11)

Reactivo	PM	Equiv.	g/ml	mmol
ACHL059-4	266,29	1,0	1,00 g	3,74
NaOH ac. 2 M	40,00	2,0	2,4 ml	4,8
THF			25 ml	
MeOH			25 ml	

- 20 El producto (650 mg, 71 %) se preparó y se separó usando el **Método General** para hidrólisis básica. $[M+1]^+$: 369,0. $^1\text{H RMN}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,83 (s, 3 H), 6,29 (d, $J=16,0$ Hz, 1 H), 7,00 (s, $J=16,0$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,92~7,96 (m, 3 H).

Síntesis de ácido 4-(4-metilpent-3-en-1-ínil)benzoico (IC-12)



4-(4-metilpent-3-en-1-ínil)benzoato de metilo (2)

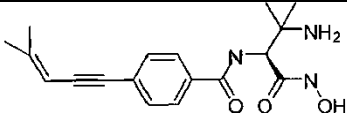
5 A una solución de 4-etinilbenzoato de metilo (3,84 g, 24 mmol), Pd(PPh₃)₄ (2,22 g, 1,92 mmol), CuI (0,32 g, 1,68 mmol) y PPh₃ (1,13 g, 4,32 mmol) en piperidina desgasificada (160 ml) se le añadió 1-bromo-2-metilprop-1-eno (6,38 g, 47,26 mmol) a temperatura ambiente. Después de calentar la mezcla a 60 °C durante 3 h, la reacción se interrumpió con una solución sat. de NH₄Cl y después se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración del agente secante, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó con una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 1 % en petróleo) para dar el compuesto 2 (1,9 g, el rendimiento fue del 37 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm, 1,88 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,49 (s, 1H), 7,46(d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,96(d, J = 8,4 Hz, 2H).

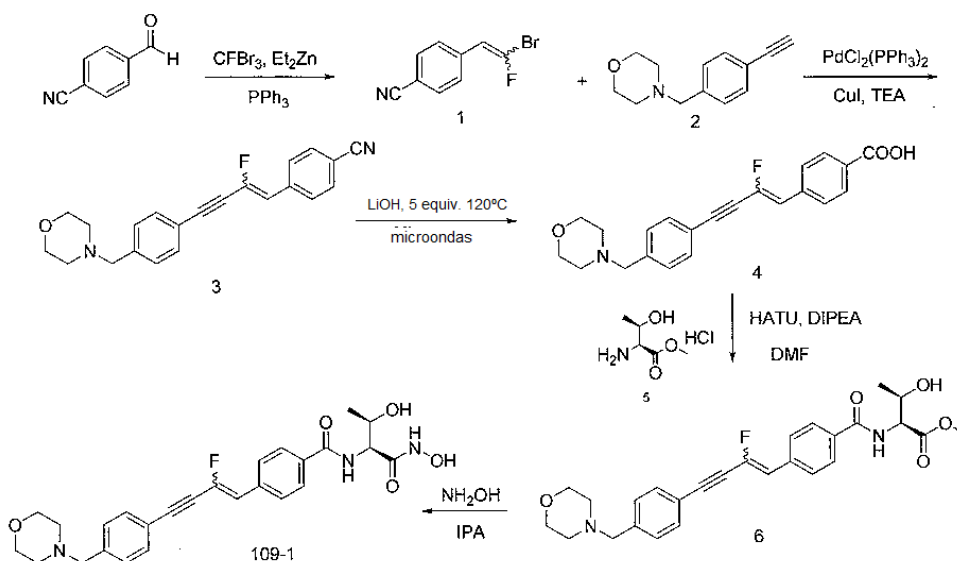
Ácido 4-(4-metilpent-3-en-1-ínil)benzoico (IC-12) (Ejemplo de referencia)

15 El compuesto (IC-12)(1,45 g, 82%) en forma de un sólido de color blanco se preparó y se separó usando el **Método General** para hidrólisis básica. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm, 1,87 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 5,59 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,91 (d, J=8 Hz, 2H), 13,01 (s, 1H)

Los siguientes compuestos se prepararon usando los ácidos intermedios correspondientes sintetizados como se ha descrito anteriormente.

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
108-1		329		
108-2		343		
108-3		383		
108-4		381		
108-5		327		

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
108-6		329		

Ejemplo 109 (Ejemplo de referencia)**Síntesis de 4-(2-fluoro-4-(4-(morfolinometil)fenil)but-1-en-3-inil)-N-((2S,3R)-3-hidroxi-1-(hidroxiamino)-1-oxobutan-2-il)benzamida (109-1)**

5

Síntesis de 4-(2-bromo-2-fluorovinil)benzonitrilo (1)

La solución en THF (10 ml) de p-cianobenzaldehído (1,31 g, 10,0 mmol), trifetilfosfina (3,14 g, 12 mmol) y Tribromofluometano (3,25 g, 12 mmol) se enfrió a 0 °C. La solución en THF (1 ml) de dietil cinc (1,47 g, 12 mmol) se añadió gota a gota durante 20 min. La reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NH₄Cl acuoso (sat., 20 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl (1 N, 100 ml), H₂O (100 ml, x 2) y salmuera (100 ml). El producto en bruto se purificó con una columna de gel de sílice ISCO de fase normal (EtOAc al 0-10 %/Hex) para dar 1,33 g del producto deseado 1 en forma de una mezcla trans/cis (1:1) con un rendimiento del 58,8 %.

10

Síntesis de 4-(2-fluoro-4-(4_(morfolinometil)fenil)-but-1-en-3-inil)benzonitrilo (3)

La solución en THF (5 ml) del compuesto 1 (226 mg, 1,0 mmol) y 2 (201 mg, 1,0 mmol) se cargó con gas N₂ durante 15 min. A la reacción se le añadieron secuencialmente PdCl₂(PPh₃)₂ (21 mg, 0,03 mmol), CuI (19,0 mg, 0,1 mmol) y TEA (0,5 ml) a ta. La reacción se agitó a ta durante una noche. Se diluyó con EtOAc y la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con salmuera (50 ml) y se concentró. El producto en bruto se purificó con una columna de gel de sílice ISCO de fase normal (EtOAc al 0-50 %/Hex) para dar 300 mg del compuesto 3 con un rendimiento del 86,7 % en forma de una mezcla 1:1 de trans y cis frente al doble enlace F.

20

Síntesis de ácido 4-(2-fluoro-4-(4 (morfolinometil)fenil)-but-1-en-3-inil)benzoico (4)

El compuesto 3 (300 mg, 0,87 mmol) se disolvió en 10 ml de Dioxina y 5 ml de H₂O. A la solución se le añadió LiOH (104 mg, 4,3 mmol). La reacción se calentó a 120 °C en el microondas durante 2 h, y después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N a pH = 3~4. Se diluyó con H₂O y la mezcla se extrajo con EtOAc para dar 240 mg del compuesto 4 en forma de un producto en bruto con un rendimiento del 75,5 %.

25

Síntesis de 4-(2-fluoro-4-(4-(morfolinometil)fenil)but-1-en-3-inil)-N-((2S,3R)-3-hidroxi-1-(hidroxiamino)-1-oxobutan-2-il)benzamida (6)

Se añadió DIPEA (0,67 ml, 3,85 mmol) a la solución en DMF (5 ml) del compuesto 4 (240 mg, 0,77 mmol) y 5 (211

mg, 1,15 mmol) y HATU (380 mg, 1,0 mmol) a ta y la reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió H₂O para interrumpir la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (50 ml x 2) y salmuera (50 ml) y después se secaron con Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó con una columna de gel de sílice ISCO de fase normal (MeOH al 0-10 %/DCM) para dar el compuesto 6 (140 mg, 37,8%) en forma de una mezcla 1:1 de trans y cis frente al doble enlace F.

5

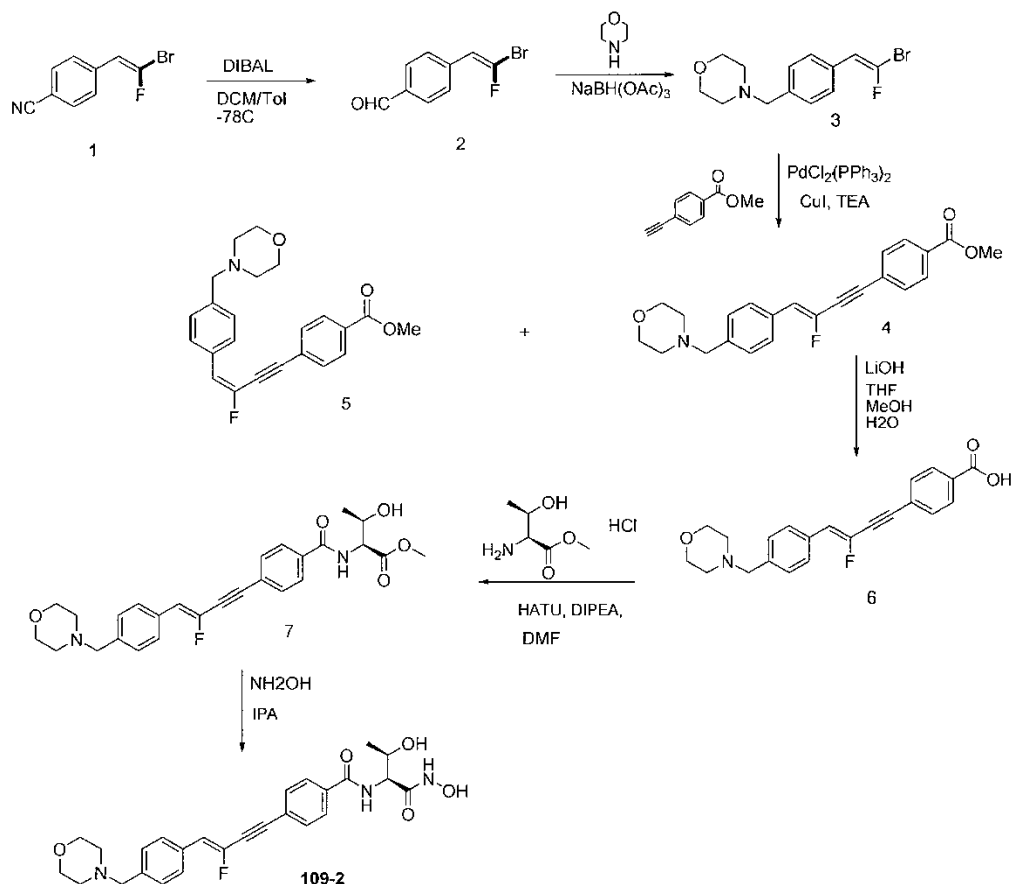
Síntesis de 4-(2-fluoro-4-(4-(morfolinometil)fenil)but-1-en-3-inil)-N-((2S,3R)-3-hidroxi-1-(hidroxiamino)-1-oxobutan-2-il)benzamida (109-1)

Se añadió NH₂OH acuoso (al 50 % en H₂O, 0,5 ml) a la solución en IPA (4 ml) del compuesto 6 (140 mg, 0,29 mmol) a t.a. La reacción se agitó durante una noche a t.a. Después de retirar el disolvente de reacción, el producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto (109-1), una mezcla de trans y cis frente al doble enlace, (13 mg, 7,4%, m+z = 482,2) en forma de la sal TFA.

10

Compuesto	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)**
109-1	0,29	13 mg	7,4 %	94,4	492,2	1,508/1,634

Síntesis de 2-(4-((Z)-3-fluoro-4-(4-(morfolinometil)fenil)but-3-en-1-inil)benzamido)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-metilo 109-2



15

Síntesis de 4-(2-bromo-2-fluorovinil)benzaldehído (2)

El compuesto 1 (417 mg, 1,85 mmol) se disolvió en disolvente mixto de DCM/Tol (6 ml, 1:1). La solución se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota DIBAL (2,2 ml, 2,21 mmol, 1,0 M en DCM). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. Se añadió NH₄Cl (50 ml, ac. sat.) para interrumpir la reacción y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). El producto en bruto se purificó con una columna de gel de sílice ISCO de fase normal (EtOAc al 0-20 %/Hex) para dar 250 mg del compuesto 2 (250 mg, 59%) en forma de una mezcla 1:1 trans/cis frente al doble enlace.

20

Síntesis de (E)-4-(4-(2-bromo-2-fluorovinil)encil)morfolina (3)

5 Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (693 mg, 3,27 mmol) a la solución en THF (5 ml) del compuesto **2** (250 mg, 1,09 mmol) y morfolina (190 mg, 2,18 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante una noche. El THF se retiró y el residuo se disolvió en 50 ml de EtOAc y 50 ml de H_2O . Después de la separación, la capa de agua se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (50 ml x 2) y salmuera (50 ml) y se secaron con Na_2SO_4 , el producto en bruto se purificó con una columna de gel de sílice ISCO de fase normal (EtOAc al 0-50 %/DCM) para dar el compuesto **3** (209 mg, 63,9%) en forma de una mezcla de trans/cis en la proporción de 7:1 basada en RMN.

Síntesis de 4-(3-fluoro-4-(4-(morfolinometil)fenil)but-3-en-1-inil)benzoato de metilo (4 y 5)

10 El compuesto **3** (210 mg, 0,67 mmol) y 4-etinilbenzoato de metilo (119 mg, 0,75 mmol) se disolvieron en 5 ml de THF desgasificado. Se añadieron secuencialmente $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (14 mg, 0,02 mmol), CuI (13 mg, 0,07 mmol) y TEA (0,3 ml, 2,0 mmol) a la reacción a t.a. La reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró. El sólido filtrado se lavó con EtOAc (100 ml). La solución orgánica se lavó con H_2O (50 ml x 2) y salmuera (50 ml) y se secó con Na_2SO_4 . El producto en bruto se purificó con una columna de gel de sílice ISCO de fase normal (EtOAc al 0-50 %/DCM) para dar el compuesto **4** (197 mg) y **5** (33 mg) con un rendimiento total del 81,4 %.

Síntesis de ácido (Z)-4-(3-fluoro-4-(4-(morfolinometil)fenil)but-3-en-1-inil)benzoico (6)

15 El compuesto **4** (197 mg, 0,52 mmol) se disolvió en THF/MEOH (4 ml, 1:1). La solución ac. (2 ml) de LiOH (25 mg, 1,04 mmol) se añadió a la reacción. La reacción se agitó a ta durante una noche. Se diluyó con H_2O (10 ml), la mezcla de reacción se neutralizó con HOAc a pH = 7 y se extrajo con EtOAc (20 ml x 5) para dar 180 mg del producto en bruto **6** con un rendimiento del 94,8 %.

Síntesis de 2-(4-((Z)-3-fluoro-4-(4-(morfolinometil)fenil)but-3-en-1-inil)benzamido)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-metilo 7

Reactivo	PM	Equiv.	g/ml	mmol
Compuesto 6	365,4	1	180 mg	0,493
Treonina	169,61	1,1	99,3 mg	0,54
HATU	380	1,2	225 mg	0,59
DIPEA	129	4,5	0,38 ml	2,2
DMF			5 ml	

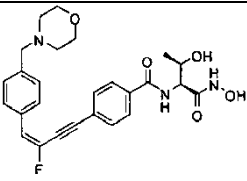
El compuesto **7** con un rendimiento del 86,6% se preparó usando el **Método General para el acoplamiento de HATU**.

Síntesis de 2-(4-((Z)-3-fluoro-4-(4-(morfolinometil)fenil)but-3-en-1-inil)benzamido)-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-metilo 109-2

Reactivo	PM	Equiv.	g/ml	Mmol
Compuesto 7	480,53	1	221 mg	0,44
NH_2OH (al 50 % en H_2O)			1,1 ml	
IPA			2 ml	

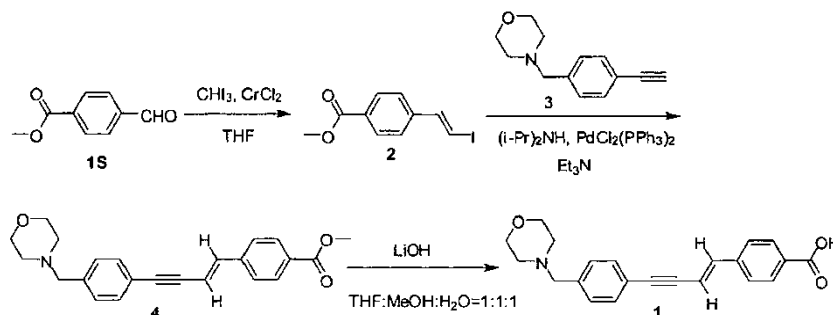
El compuesto **109-2** (70 mg, 30,7 %, m+z = 482,2) en forma de la sal HCl se preparó usando el **Método General para la formación de hidroxamato**.

30 El siguiente compuesto se sintetizó como se ha descrito anteriormente.

Compuesto n.º	Estructura	Cantidad obtenida	Rendimiento	M+Z
109-3		0,7 mg de sal TFA	0,1 %	482,2

Ejemplo 110 (Ejemplo de referencia)

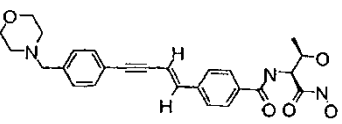
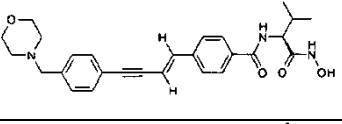
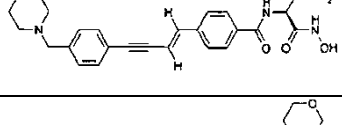
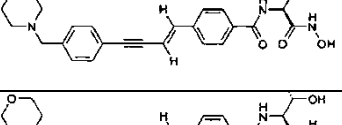
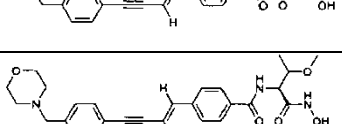
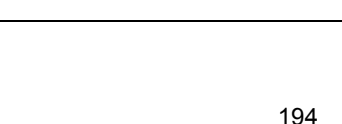
Síntesis de ácido (E)-4-(4-(4-(morfolinometil)fenil)but-1-en-3-inil)benzoico (1)



5

El procedimiento detallado se refiere al Ejemplo 30 para la síntesis del intermedio alternativo 009

Cada uno de los siguientes compuestos se preparó por la misma ruta sintética que se ha descrito en el Ejemplo 96 y como para el compuesto 110-12 que se ha descrito en el Ejemplo 97

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
110-1 (igual que 30-12a)		464,5	3,62	A
110-2		462,4	5,19	B
110-3		463,4	6,11	B
110-4		504,4	4,67	B
110-5		464,4	3,61	A
110-6		478,5	4,79	B

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
110-7		478,5	4,79	B
110-8		552,5	4,50	B
110-9		460,3	4,84	B
110-10		501,1	4,23	B
110-11		496,4	5,57	B
110-12		488,4	5,41	B

Ejemplo 111 (Ejemplo de referencia)

N-[2-Amino-1-((S)-hidroxicarbamoil)-etil]-4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-1-en-3-inil]-benzamida (111-1)

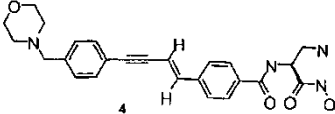
5 **N-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-((S)-hidroxicarbamoil)-etil]-4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-1-en-3-inil]-benzamida (111-2)**

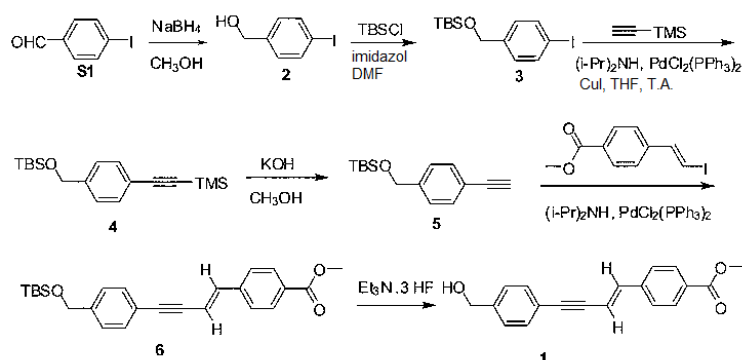
N-[2-acetilamino-1-((S)-hidroxicarbamoil)-etil]-4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-1-en-3-inil]- (111-3)

N-[1-((S)-Hidroxicarbamoil)-2-metilamino-etil]-4-[(E)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-1-en-3-inil]-benzamida (111-4)

Los siguientes compuestos se prepararon por la misma ruta sintética que se ha descrito en los Ejemplos 98 y 99.

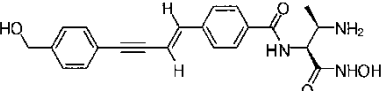
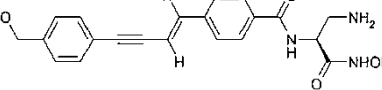
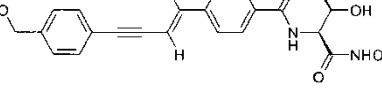
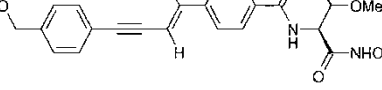
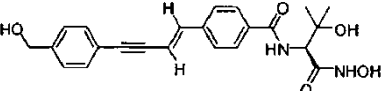
Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
111-1		449,4	3,46	B
111-2		534,3	3,64	B
111-3		491,4	4,17	B

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
111-4		463,5	3,59	B

Ejemplo 112 (Ejemplo de referencia)**Síntesis de 4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)but-1-en-3-inil)benzoato de (E)-metilo (1)**

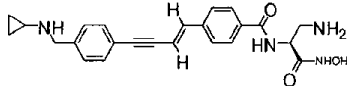
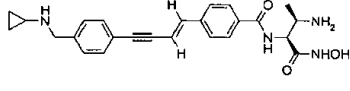
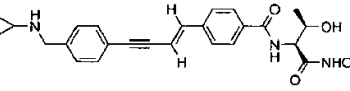
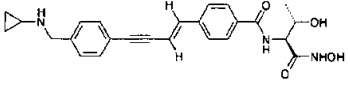
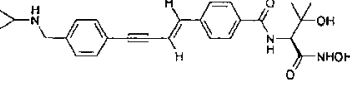
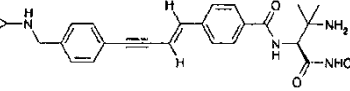
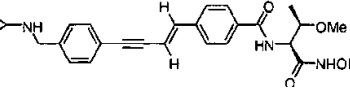
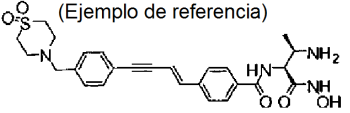
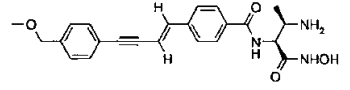
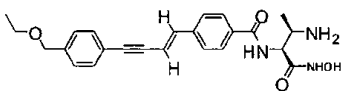
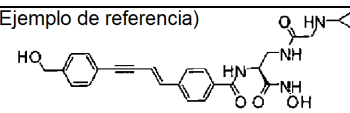
5 El procedimiento detallado se refiere al Ejemplo 30 para la síntesis del intermedio alternativo 011

Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó usando la ruta sintética que se ha descrito en el Ejemplo 101.

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
112-1		394,5	4,59	B
112-2		380,0	4,53	B
112-3		395,2	5,29	B
112-4		409,4	5,99	B
112-5		409,4	5,57	B

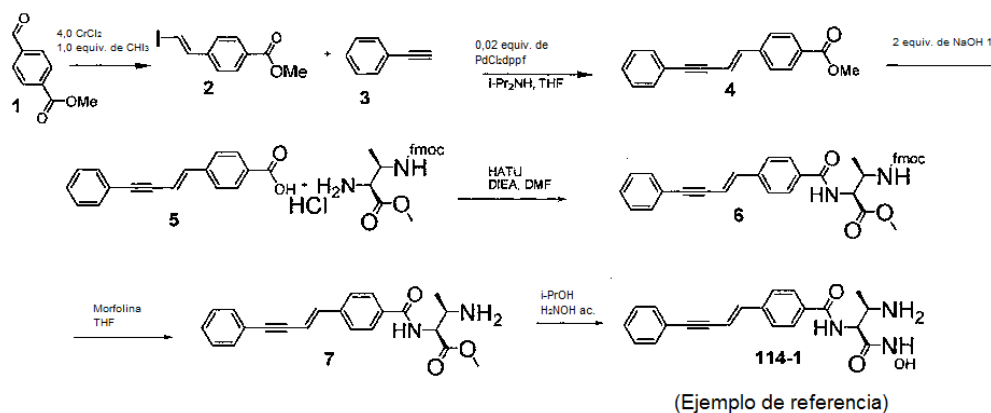
Ejemplo 113

10 Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó usando la ruta sintética que se ha descrito en el Ejemplo 102 y para el compuesto 113-11 como se ha descrito en el Ejemplo 103

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
113-1	(Ejemplo de referencia) 	419,4	3,86	B
113-2	(Ejemplo de referencia) 	433,4	3,79	B
113-3	(Ejemplo de referencia) 	434,5	4,49	B
113-4	(Ejemplo de referencia) 	434,4	4,56	B
113-5	(Ejemplo de referencia) 	449,0	4,98	A
113-6		447,1	3,95	B
113-7	(Ejemplo de referencia) 	448,3	5,01	B
113-8	(Ejemplo de referencia) 	511,3	3,88	B
113-9	(Ejemplo de referencia) 	408,3	6,22	B
113-10	(Ejemplo de referencia) 	422,4	6,65	B
113-11	(Ejemplo de referencia) 	477,5	4,74	B

Ejemplo 114

Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-((E)-4-fenil-but-1-en-3-inil)-benzamida



Síntesis de éster metílico del ácido 4-((E)-2-yodo-vinil)-benzoico (2)

- 5 El compuesto del título 2 (3,8 g) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo se preparó usando el procedimiento del compuesto 4 del Ejemplo 96. La comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró el pico del producto (Tiempo de ret. (Método C) 3,10 min, $\text{MH}^+ = 289,2$). Este material podría purificarse adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos o pentano con EtOAc al 0-30 % como eluyente.

Síntesis de éster metílico del ácido 4-((E)-4-fenil-but-1-en-3-inil)-benzoico (4)

- 10 El éster metílico del ácido 4-((E)-2-yodo-vinil)-benzoico (403 mg, 1,40 mmol, 1,0 equiv.), fenilacetileno* (157 mg, 1,54 mmol, 1,1 equiv.), yoduro de cobre (I) (10,7 mg, 0,056 mmol, 0,04 equiv.) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (22,9 mg, 0,028 mmol, 0,02 equiv.) se disolvieron con THF (4,5 ml) y diisopropilamina (396 μl , 2,8 mmol, 2,0 equiv.) y se cerraron herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó rápidamente durante 1 min y se puso en el reactor de microondas a 80-120 °C durante 6-18 min hasta que se consumió el yoduro de vinilo (HPLC-MS). Después, la mezcla de reacción se agitó y se evaporó en una corriente de nitrógeno para dar una suspensión, que se diluyó con EtOAc (25 ml) y agua (10 ml). Después de mezclar y ajustar a pH ~5 con HCl 3 M, la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se lavó con HCl 0,3 M (15 ml, 2 x) y NaCl ac. sat. (10 ml). La filtración de la solución de color pardo a través de Na_2SO_4 y la evaporación de los disolventes proporcionaron el compuesto del título en forma de un producto en bruto (~450 mg). Este material podría purificarse adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos o pentano con EtOAc al 0-100 % como eluyente, y someterse a evaporación del compuesto del título en forma de un vidrio de color amarillo. La comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró un pico de producto principal (Tiempo de ret. (Método C) 3,53 min, $\text{MH}^+ = 263,3$).
- 15
- 20

* - Para los alquinos alifáticos, se requiere el uso de 3 equiv. de alquino para obtener rendimientos similares.

Síntesis de ácido 4-((E)-4-fenil-but-1-en-3-inil)-benzoico (5)

Reactivo	PM	Equiv.	mmol	mg, ml
4-((E)-4-fenil-but-1-en-3-inil)-benzoico éster metílico del ácido (4)	262,31	1,0	~1,4	~367 mg
THF				3,6 ml
MeOH				1,2 ml
NaOH ac. 1 M		2,0	2,8	2,8 ml

25

El éster metílico del ácido 4-((E)-4-fenil-but-1-en-3-inil)-benzoico se hidrolizó y el ácido precipitó usando el "Método General para hidrólisis básica". La comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró un pico de producto principal (Tiempo de ret. (Método A) 5,79 min, $[\text{MH}+\text{DMSO}]^+ = 327,1$).

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-(9H-Fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-2-[4-((E)-4-fenil-but-1-en-3-inil)-benzoilamino]-butírico (6)

Reactivo	PM, d	Equiv.	mmol	mg, ml
4-((E)-4-fenil-but-1-en-3-inil)-benzoico ácido (5)	248,28	1,0	0,30	74,5 mg
DIEA	129,24, 0,742	3,0	0,90	157 ul
HATU	380,23	1,25	0,375	157 mg
DMF				1,2 ml
N-Fmoc-(S)-MeDAP-OMe x HCl	390,87	1,12	0,336	131 mg

5 El ácido 4-((E)-4-fenil-but-1-en-3-inil)-benzoico se acopló a Fmoc-Me-DAP usando el "Método General para el acoplamiento de HATU". La comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró un pico de producto principal (Tiempo de ret. (Método C) 3,57 min, MH^+ = 585,4).

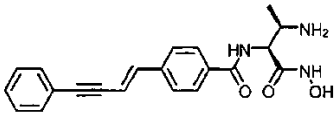
Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-amino-2-[4-((E)-fenil-but-1-en-3-inil)-benzoilamino]-butírico (7)

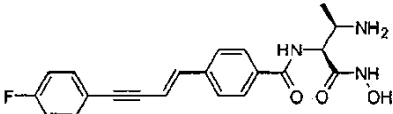
10 El grupo FMOC de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonil amino)-2-[4-((E)-4-fenil-but-1-en-3-inil)-benzoilamino]-butírico se desprotegió disolviéndolo en piperidina al 50 % en THF (6 ml), agitando durante 1-8 h y evaporando los volátiles al vacío o en una corriente de nitrógeno para producir el residuo del producto deseado que puede purificarse opcionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos con EtOAc al 0-100 % como eluyente. La comprobación de una muestra por HPLC-MS mostró un pico de producto principal (Tiempo de ret. (Método C) 2,51 min, MH^+ = 363,2).

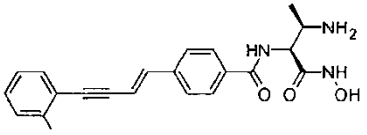
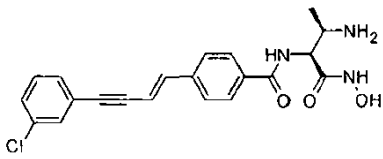
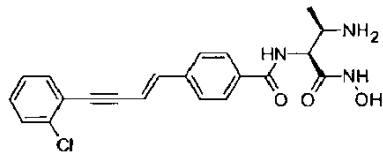
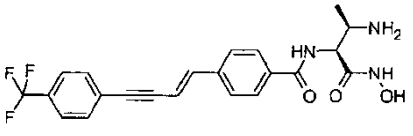
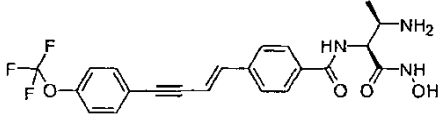
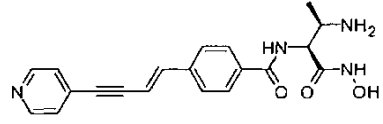
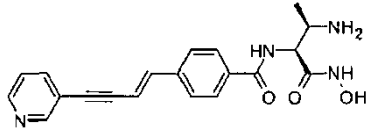
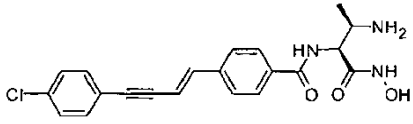
Síntesis de N-((1S,2R)-2-amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4((E)-4-fenil-but-1-en-3-inil)-benzamida (114-1)

15 El éster metílico del ácido (2S,3R)-3-amino-2-[4-((E)-4-fenil-but-1-en-3-inil)-benzoil amino] butírico se disolvió en dioxano (0,6 ml), isopropanol (2,4 ml) e hidroxilamina ac. al 50 % (3 ml) y opcionalmente se añadió una cantidad catalítica de cianuro potásico (2 mg) a temperatura ambiente y se agitó durante 8-24 h hasta que desapareció el éster metílico (HPLC-MS). La mezcla de reacción se diluyó en diclorometano (8 ml), y la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), y se evaporó en el evaporador rotatorio para producir una suspensión que se disolvió en DMSO.
20 Después de someter la muestra a HPLC preparativa, se recogió un pico principal que mostró una HPLC-MS del producto deseado (Tiempo de ret. (Método A) 4,10 min, MH^+ = 364,2). También podría recogerse un segundo pico secundario a partir de la HPLC preparativa como isómero del ácido hidroxámico.

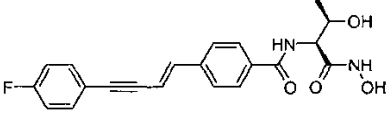
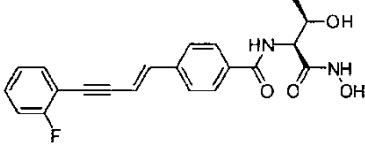
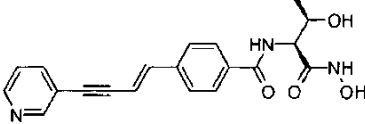
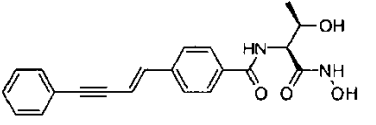
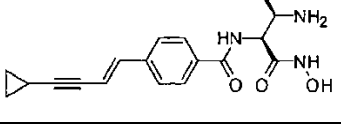
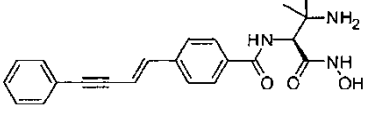
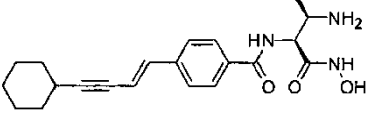
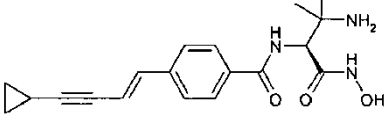
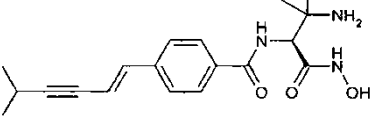
Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente usando el alquino apropiado.

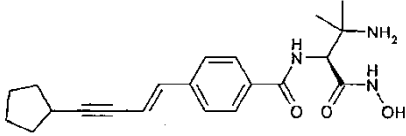
Compuesto n.º	Estructura	MH^+ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
114-1	(Ejemplo de referencia) 	363,4	6,2	B

Compuesto n.º	Estructura	MH^+ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
114-2	(Ejemplo de referencia) 	382,3	6,59	B

Compuesto n.º	Estructura	MH+ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
114-3	(Ejemplo de referencia) 	382,3	6,23	B
114-4	(Ejemplo de referencia) 	397,9	7,13	B
114-5	(Ejemplo de referencia) 	397,9	6,73	B
114-6	(Ejemplo de referencia) 	432,3	7,54	B
114-7	(Ejemplo de referencia) 	447,9	7,71	B
114-8	(Ejemplo de referencia) 	365,1	2,38	B
114-9	(Ejemplo de referencia) 	365,1	2,67	B
114-10	(Ejemplo de referencia) 	398,4	4,56	A

Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente usando el alquino, hidrocloreto de éster metílico de treonina o (S)-Me₂-BOC-DAP-OMe apropiado y desprotección con BOC.

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
114-11	(Ejemplo de referencia) 	383,1	7,21	B
114-12	(Ejemplo de referencia) 	383,1	7,01	B
114-13	(Ejemplo de referencia) 	366,3	3,30	B
114-14	(Ejemplo de referencia) 	365,3	7,01	B
114-15	(Ejemplo de referencia) 	328,7	3,27	A
114-16		378,8	6,48	B
114-17		370,3	6,99	B
	(Ejemplo de referencia)			
114-18		342,3	5,54	B
114-19		344,3	6,09	B

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
114-20		370,3	6,88	B

Procedimiento General para los Sigüientes Ejemplos

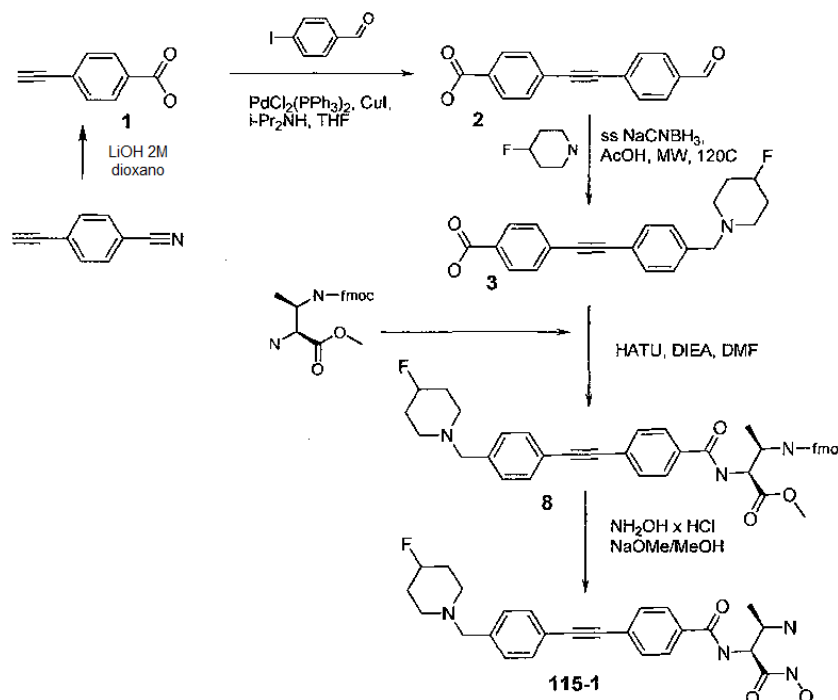
Método 6 Acoplamiento de Sonogashira

5 Un tubo para microondas se cargó con derivado de bromo- o yodo-fenilo (1,9 mmol), éster metílico del ácido, o ácido, 4-etinil-benzoico (2,0 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,038 mmol, 2 % en mol), CuI (0,076 mmol, 4 % en mol), DIPPA (4 ml) y THF (12 ml). El tubo se recargó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se irradió en un reactor de microondas (potencia máx. 250W) a 100-125°C durante 10-20 min. El THF se retiró *al vacío* y el residuo se recogió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal sobre una unidad CombiFlash® Companion™ usando elución con un gradiente de hexanos-EtOAc. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar el compuesto diana (los grupos protectores de Fmoc se escinden durante la reacción).

10

Ejemplo 115 (Ejemplo de referencia)

15 **N-((2S,3R)-3-amino-1-(hidroxiamino)-1-oxobutan-2-il)-4-((4-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)fenil)etinil)benzamida (115-1)**



Síntesis de ácido 4-etinil-benzoico (1)

20 Una mezcla de 4-etinilbenzonitrilo (1,27 g, 10 mmol) y LiOH ac. 2 M (25 ml, 50 mmol) en dioxano (20 ml) se irradió en un horno microondas (potencia máx. 250W, 120 °C) durante 30 min y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se acidificó con HCl ac. 1 M a pH ~3. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua y éter y se secó al vacío durante una noche para producir la sal hidroclicórida del material diana (2,30 g, 63%) en forma de un sólido de color amarillo.

Síntesis de ácido 4-(4-formil-feniletinil)-benzoico (2)

Una solución del compuesto 1 (1,46 g, 10 mmol), 4-yodobenzaldehído (2,32 g, 10 mmol) y diisopropilamina (3 ml) en

THF (6 ml) se purgó durante 10 min con nitrógeno seco. Se añadió una mezcla de PdCl₂(PPh₃)₂ (210 mg, 0,03 mmol) y CuI (114 mg, 0,06 mmol) y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado formado se filtró. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se agitó con NaHCO₃ ac. al 5 % (30 ml). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua, EtOAc y éter y se secó al vacío para proporcionar el producto diana (2,4 g, 96%) en forma de un sólido de color blanquecino.

Síntesis de ácido 4-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico (3)

Una mezcla del compuesto 2 (150 mg, 0,6 mmol), hidrocloreuro de 4-fluoropiperidina (84 mg, 0,6 mmol), AcOH (30 µl) y NaCNBH₃ soportado con sílice (120 mg, 0,12 mmol) en EtOH (1 ml) se irradió en un horno microondas (potencia máx. 250W, 120 °C) durante 25 min y se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. El filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. al 5 % (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el material diana (68 mg, 34%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 338,4.

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-azido-2-terc-butoxicarbonilamino-butírico (4)

Una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (810 mg, 3,7 mmol), hidrocloreuro de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-amino-3-azido-butírico (660 mg, 3,38 mmol) y DIEA (645 µl, 3,7 mmol) en i-PrOH (10 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con hexano/éter (1:1). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una unidad CombiFlash® Companion equipada con columna ultrarrápida RediSep® (fase normal, gel de sílice con tamaño promedio de partículas de 35-60 micrómetros, 40 g, Teledyne Isco); caudal = 35 ml/min; volumen de inyección 2 ml; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOAc; gradiente 0-50 % de B en 1 h. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto diana (564 mg, 65 %) en forma de un aceite incoloro. LC-MS [M+H] 259,0.

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-amino-2-terc-butoxicarbonilamino-butírico (5)

El compuesto 4 (786 mg, 3,05 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) seguido de la adición de Pd/C (5 % en peso, 200 mg). La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación (aparato Parr, 551,58 kPa (80 psi)) a temperatura ambiente durante 40 min. El catalizador se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar 3 (682 mg, 96%) en forma de un aceite incoloro. LC-MS [M+H] 233,0.

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(9H-Fluoren-9-ilmetoxicarbonil-amino)-butírico (6)

Una mezcla de 5 (682 mg, 2,94 mmol) y Fmoc-OSu (1,04 g, 3,08 mmol) en acetona (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 5 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una unidad CombiFlash® Companion equipada con columna ultrarrápida RediSep® (fase normal, gel de sílice con tamaño promedio de partículas de 35-60 micrómetros, 40 g, Teledyne Isco); caudal = 35 ml/min; volumen de inyección 2 ml; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOAc; gradiente 0-45 % de B en 1 h. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 6 (1,10 g, 82%) en forma de un aceite incoloro que solidificó durante el secado al vacío. LC-MS [M+H] 455,3.

Síntesis de hidrocloreuro de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-amino-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-butírico (7)

El compuesto 6 (1,10 g, 2,42 mmol) se disolvió en HCl 4 N/dioxano (8 ml) y la solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 min. La suspensión resultante se diluyó con éter y el precipitado se filtró y se lavó con éter. El compuesto se secó al vacío para proporcionar el hidrocloreuro de 7 (840 mg, 89%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 355,2.

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2-{4-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoilamino}-butírico (8)

Una solución de 3 (31 mg, 0,09 mmol), HATU (34 g, 0,09 mmol) y DIEA (50 µl, 0,27 mmol) en DMF (1 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición del hidrocloreuro del compuesto 7 (35 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche seguido de dilución con EtOAc (100 ml). La solución se extrajo con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto diana (41 mg, 67%) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS [M+H] 674,6.

Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzamida (115-1)

Una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (26 mg, 0,36 mmol) en MeOH (2 ml) se enfrió a -5°C seguido de la adición de NaOMe al 25 %/MeOH (125 µl, 0,55 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 5 min más, se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota una solución de **8** (41 mg, 0,061 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) durante el periodo de 5 min. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. Se controló que la reacción se había completado por LC-MS. La mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~7 y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (500 µl) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110

Å

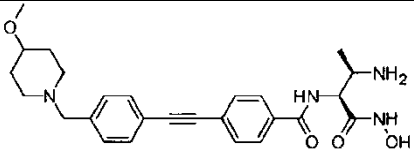
(30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; gradiente de elución de 8% de B a 28% de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoracetato de **115-1** en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 452,9.

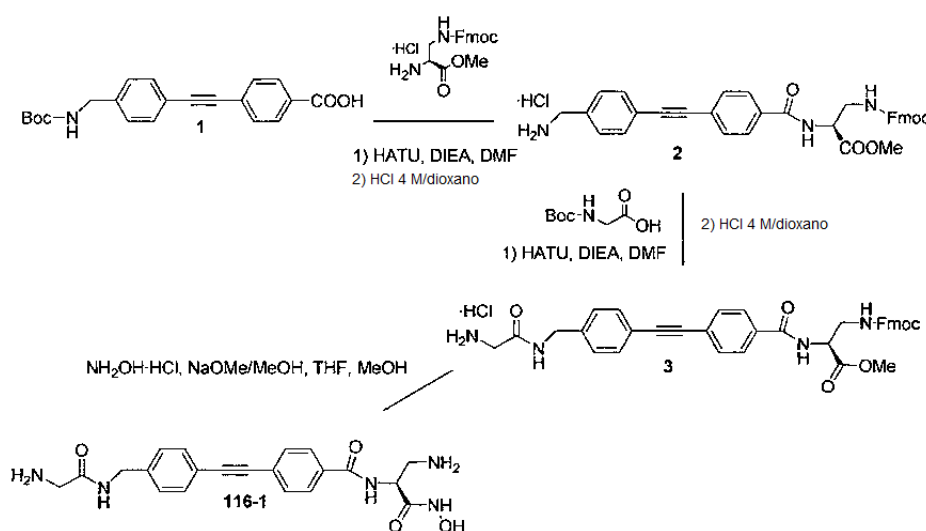
Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min) *
115-1	0,061	15,6	37	99,1	452,9	2,58

* - [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1 %/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 9,6 min, detección 254 nm]

Los siguientes compuestos se fabricaron como se ha descrito para el compuesto **115-1** anterior.

Compuesto n.º	Estructura	TR (min)	[M+H]
115-2		5,11 ¹	407,1
115-3		5,61 ¹	471,5
115-4		2,59 ²	450,3
115-5		2,67 ²	472,3
115-6		3,01 ²	437,1
115-7		3,31 ²	514,3

115-8		3,54 ²	465,1
¹ Usando el Método Analítico D de LC-MS.			
² Usando el Método Analítico B de LC-MS.			

Ejemplo 116 (Ejemplo de referencia)**(S)-N-(3-amino-1-(hidroxiamino)-1-oxopropan-2-il)-4-((4-((2-aminoacetamido)metil)fenil)etil)benzamida (116-1)**

5

Síntesis de hidrocloreto de éster metílico del ácido (S)-2-[4-(4-aminometil-feniletinil)-benzoilamino]-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-propiónico (2)

El compuesto 1 (500 mg, 1,42 mmol), DAP (Fmoc, OMe HCl (589 mg, 1,56 mmol), HATU (597 mg, 1,57 mmol), DIEA (0,791 ml, 4,54 mmol) y DMF (2 ml) se combinaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró *al vacío*. LC-MS: TR (Método A) 7,37 min; [M+H] 674,4. El residuo se disolvió en dioxano (10 ml) y se añadió HCl 4 M/dioxano (25 ml, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y los volátiles se retiraron *al vacío* para dar el compuesto diana 2 (1,134 g, 131 %). LC-MS: TR (Método A) 5,07 min; [M+H] 574,5.

Síntesis de hidrocloreto de éster metílico del ácido (S)-2-(4-{4-[(2-terc-butoxicarbonilamino-acetilamino)-metil]-feniletinil}-benzoilamino)-3-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-propiónico (3)

El compuesto 2 (365 mg, 0,598 mmol), Boc-Gly-OH (126 mg, 0,719 mmol), HATU (274 mg, 0,721 mmol), DIEA (0,365 ml, 2,09 mmol) y DMF (1 ml) se combinaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró *al vacío*. LC-MS: TR (Método A) 6,36 min; [M+H] 731,5 (C₄₂H₄₂N₄O₈+H, requiere 731,84). El residuo se disolvió en dioxano (5 ml) y se añadió HCl 4 M/dioxano (15 ml, 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y los volátiles se retiraron *al vacío* para dar el compuesto diana 3 (489 mg, 122%). LC-MS: TR (Método A) 5,23 min; [M+H] 631,5.

(S)-N-(3-amino-1-(hidroxiamino)-1-oxopropan-2-il)-4-((4-((2-aminoacetamido)-metil)fenil)etil)benzamida (116-1)

25

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 3	667,17	1,0	147 mg	0,220
Hidrocloreuro de hidroxilamina	69,49	6	92 mg	1,32
NaOMe al 25 %/MeOH	54,02	12	0,607 ml	2,66
THF			2 ml	
MeOH			2 ml	

El compuesto diana **116-1** (3,1 mg, 2,2% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco se preparó siguiendo el **Método General para hidroxamato**. LC-MS: TR (Método A) 2,39 min; [M+H] 410,5.

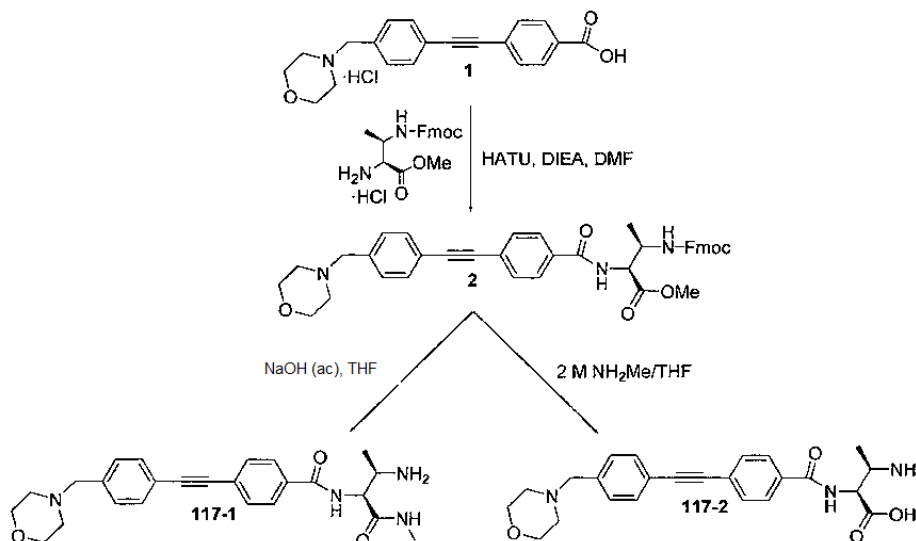
Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
116-1	0,220	3,1	2,2	99,1	410,4	2,39

¹ Basándose en la cantidad de compuesto usada en la última etapa de la reacción.
² Fusionando el Método Analítico A de LC-MS.

5

Ejemplo 117 (Ejemplo de referencia)

N-((1S,2R)-2-Amino-1-metilcarbamoil-propil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida (117-1) y **ácido (2S,3R)-3-amino-2-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoilamino]-butírico (117-2)**



10 **Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoilamino]-butírico (2)**

El compuesto **1** (137 mg, 0,383 mmol), MeDAP (Fmoc, OMe HCl (150 mg, 0,384 mmol), HATU (173 mg, 0,455 mmol), DIEA (0,298 ml, 1,71 mmol) y DMF (1 ml) se combinaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se *concentró al vacío* para dar el compuesto diana **2** (314 mg, 125 %). LC-MS: TR (Método A) 5,35 min; [M+H] 658,4.

15

Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-metilcarbamoil-propil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida (117-1)

Una solución del compuesto **2** (~0,19 mmol) en NH₂Me 2 M/THF (2 ml) se agitó a 80 °C en un recipiente de reacción sellado durante 16 h. La mezcla de reacción se *concentró al vacío* y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa

a escala preparativa (columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å, 30 x 100 mm, caudal: 20 ml/min, fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua, fase móvil B: TFA al 0,1 %/ACN, gradiente de elución de 5% de B a 40 % de B durante 90 min, detección MS). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto diana **117-1** (10,8 mg, 8,58% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: TR (Método A) 2,80 min; [M+H] 435,4.

5

Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
117-1	0,19	10,8	8,58	98,5	435,4	2,80

¹ Basándose en la cantidad de compuesto usada en la última etapa.

² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

Síntesis de ácido (2S,3R)-3-amino-2-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoilaminol-butírico (117-2)

A una solución del compuesto **2** (~0,19 mmol) en THF (1 ml) se le añadió NaOH 2 M (ac.) (0,475 ml, 0,950 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 M (ac.) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa a escala preparativa (columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å, 30 x 100 mm, caudal: 20 ml/min, fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua, fase móvil B: TFA al 0,1 %/ACN, gradiente de elución de 5% de B a 40 % de B durante 60 min, detección MS). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto diana **117-2** (26,7 mg, 21,6% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: TR (Método A) 2,42 min; [M+H] 422,1.

10

15

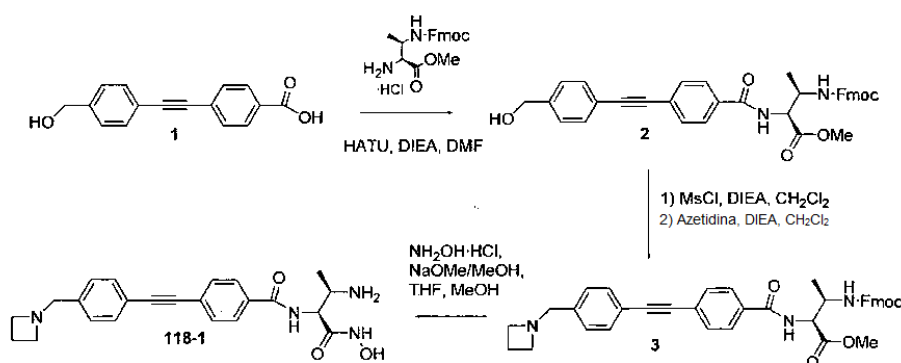
Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
117-2	0,19	26,7	21,6	98,9	422,1	2,42

¹ Basándose en la cantidad de compuesto usada en la última etapa.

² Fusionando el Método Analítico A de LC-MS.

Ejemplo 118 (Ejemplo de referencia)

N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-azetidina-1-ilmetil-feniletinil)-benzamida (118-1)



20

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2-[4-(4-hidroximetil-feniletinil)-benzoilaminol-butírico (2)

El compuesto **1** (615 mg, 2,44 mmol), MeDAP (Fmoc, OMe HCl) (954 mg, 2,44 mmol), HATU (928 mg, 2,93 mmol), DIEA (1,4 ml, 8,04 mmol) y DMF (5 ml) se combinaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró *al vacío* para dar el compuesto diana **2** (1,429 g, 99,6%). LC-MS: TR (Método A) 6,19 min; [M+H] 589,3.

25

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-[4-(4-azetidín-1-ilmetil-feniletinil)-benzoilamino]-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-butírico (3)

5 A una solución agitada del compuesto **2** (1,429 g, 2,43 mmol) y DIEA (1,27 ml, 7,29 mmol) en DCM (10 ml), enfiada en un baño de hielo/sal, se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,571 ml, 7,38 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Una sexta parte de la mezcla de reacción (~1,8 ml, ~0,41 mmol) se añadió gota a gota a una solución de azetidina (0,111 ml, 1,64 mmol) y DIEA (0,286 ml, 1,64 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró *al vacío* para dar el compuesto diana **3** (247 mg, 96%). LC-MS: TR (Método A) 2,90 min; [M+H]⁺ 628,4.

Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-azetidín-1-ilmetil-feniletinil)-benzamida (118-1)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 3	627,75	1,0	247 mg	0,393
Hidrocloruro de hidroxilamina	69,49	6	164 mg	2,36
NaOMe al 25 %/MeOH	54,02	12	1,08 ml	4,72
THF			2 ml	
MeOH			2 ml	

El compuesto diana **118-1** (3,0 mg, 1,2% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco se preparó siguiendo el **Método General para hidroxamato**. LC-MS: TR (Método A) 2,54 min; [M+H]⁺ 407,3.

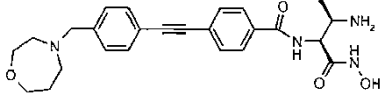
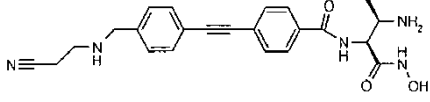
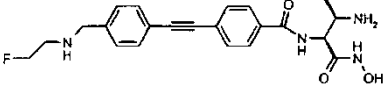
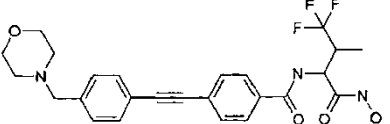
Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H] ⁺	Tiempo de retención (min) ²
118-1	0,393	3,0	1,2	97,1	407,3	2,54

¹ Basándose en la cantidad de compuesto usada en la última etapa de la reacción.
² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

15

Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente.

Compuesto n.º	Estructura	TR ¹ (min)	[M+H] ⁺
118-2		2,56	473,2
118-3		2,76	457,1
118-4		2,90	437,4
118-5		2,61	451,5
118-6		2,82	435,3

Compuesto n.º	Estructura	TR ¹ (min)	[M+H]
118-7		2,38	451,3
118-8		2,25	420,3
118-9		2,27	412,9
118-10		5,18	490,3

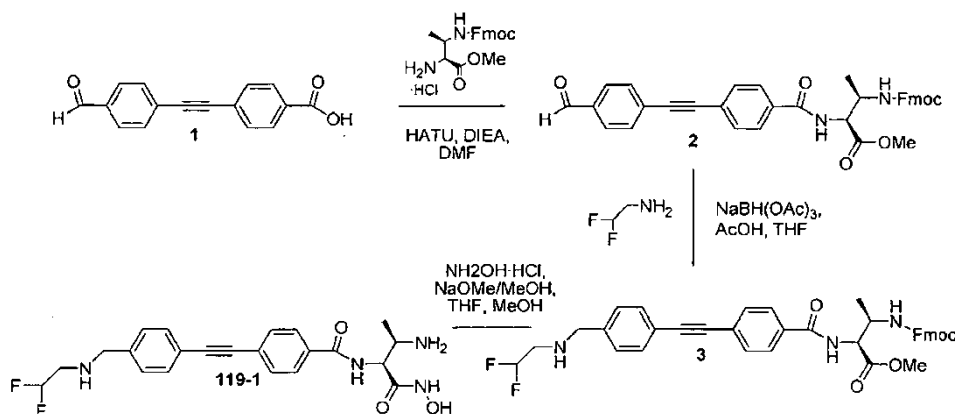
¹Usando el Método Analítico A de LC-MS.

Ejemplo 119 (Ejemplo de referencia)

N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-

[4-[(2,2-difluoro-etilamino)-metil]-feniletinil]-benzamida

(119-1)



5

Síntesis de éster metílico del ácido (3S,4R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2-[4-(4-formil-feniletinil)-benzoilamino]-butírico (2)

El compuesto 1 (448 mg, 1,79 mmol; véase el Ejemplo A), MeDAP (Fmoc, OMe HCl (700 mg, 1,79 mmol), HATU (816 mg, 2,15 mmol), DIEA (1,09 ml, 6,26 mmol) y DMF (3 ml) se combinaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró *al vacío* para dar el compuesto diana 2 (1,533 g, 146%). LC-MS: TR (Método A) 7,06 min; [M+H] 587,2.

10

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-(4-[4-[(2,2-difluoro-etilamino)-metil]-feniletinil]-benzoilamino)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-butírico (3)

A una solución agitada del compuesto 2 (147 mg, 0,251 mmol) y 2,2-difluoroetilamina (27 mg, 0,337 mmol) en THF (2 ml) se le añadió NaBH(OAc)₃ (74 mg, 0,349 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El análisis por LC-MS de la mezcla de reacción mostró una conversión de solo el 10 % en el producto deseado. Se añadieron 2,2-difluoroetilamina (20 mg, 0,251 mmol), ácido acético (0,1 ml, 1,75 mmol) y NaBH(OAc)₃ (100 mg, 0,472 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LC-MS de la mezcla de reacción mostró la completa conversión en el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ al 5 % (ac.) (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana 3 (178 mg, 109%). LC-MS: TR (Método A) 5,60 min; [M+H] 652,3.

15

20

Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-{4-[(2,2-difluoro-etilamino)-metil]-feniletinil}-benzamida (119-1)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 3	627,75	1,0	-	~0,251
Hidrocloreuro de hidroxilamina	69,49	6	105 mg	1,51
NaOMe al 25 %/MeOH	54,02	12	0,685 ml	3,00
THF			2 ml	
MeOH			2 ml	

5 El compuesto diana **119-1** (20,1 mg, 12,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco se preparó siguiendo el **Método General para hidroxamato**. LC-MS: TR (Método A) 2,38 min; [M+H] 431,1 (C₂₂H₂₄F₂N₄O₃+H, requiere 431,47).

Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
119-1	0,251	20,1	12,2	99,2	431,1	2,38

¹ Basándose en la cantidad de compuesto usada en la aminación reductora.

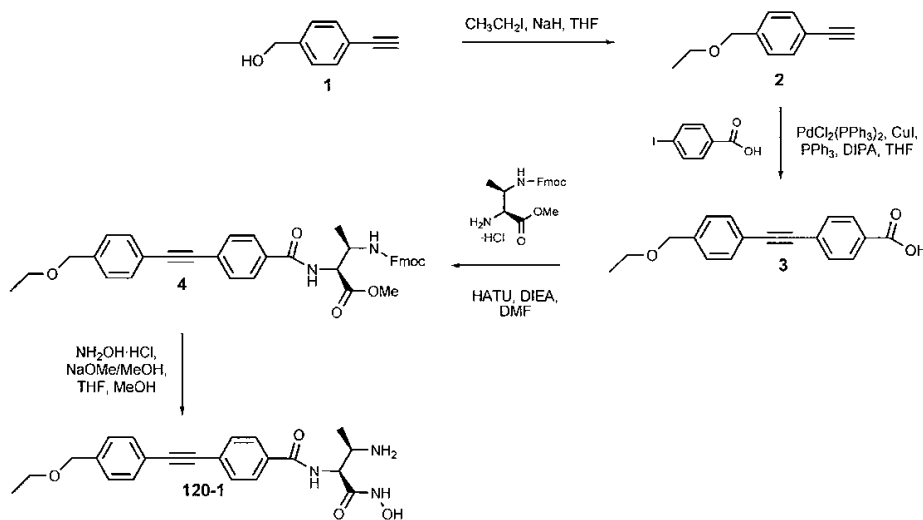
² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

Los siguientes compuestos se fabricaron como se ha descrito anteriormente.

Compuesto n.º	Estructura	TR (min)	[M+H]
119-2		2,81 ¹	421,2
119-3		2,35 ¹	461,2
119-4		3,51 ²	432,3
119-5		3,78 ²	446,3
119-6		2,91 ²	395,1

¹ Usando el Método Analítico A de LC-MS.

² Usando el Método Analítico B de LC-MS.

Ejemplo 120 (Ejemplo de referencia)**N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-etoximetil-feniletinil)-benzamida (120-1)****Síntesis de 1-Etoximetil-4-etinil-benceno (2)**

5 A una solución de 4-etinilbencil alcohol (436 mg, 3,30 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron NaH (101 mg, 4,21 mmol) y yodoetano (0,486 ml, 6,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal sobre una unidad CombiFlash® Companion™
 10 equipada con columna ultrarrápida Luknova (80 g de gel de sílice, tamaño de partículas promedio de 40-60 µm, tamaño del poro de 60 Å); caudal: 60 ml/min; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOAc; gradiente de elución de 0 % de B a 30 % de B durante 60 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana 2 (290 mg, 55 %). LC-MS: TR (Método A) 5,16 min; compuesto significativamente no ionizable.

15 Síntesis de ácido 4-(4-etoximetil-feniletinil)-benzoico (3)

El compuesto 2 (271 mg, 1,69 mmol), ácido 4-yodobenzoico (419 mg, 1,69 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (36 mg, 0,051 mmol), CuI (19 mg, 0,100 mmol), DIPA (4 ml, 28,3 mmol) y THF (12 ml) se combinaron en un tubo para microondas. El tubo se recargó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se irradió en un reactor de microondas (potencia máx. 250W) a 120 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con H₂SO₄ al 2% (75 ml) y agua (75 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró *al vacío* para dar el compuesto diana 3 (470 mg, 99%). LC-MS: TR (Método A) 5,79 min; compuesto significativamente no ionizable.
 20

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-[4-(4-etoximetil-feniletinil)-benzoilamino]-3-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-butírico (4)

El compuesto 3 (115 mg, 0,410 mmol), MeDAP (Fmoc, OMe), HCl (161 mg, 0,412 mmol), HATU (187 mg, 0,492 mmol), DIEA (0,235 ml, 1,34 mmol) y DMF (0,8 ml) se combinaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró *al vacío* para dar el compuesto diana 4 (230 mg, 91 %). LC-MS: TR (Método A) 7,45 min; [M+H] 617,2.
 25

Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-etoximetil-feniletinil)-benzamida (120-1)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 4	616,72	1,0	230 mg	0,372
Hidrocloreuro de hidroxilamina	69,49	6	157 mg	2,26
NaOMe al 25 %/MeOH	54,02	12	1,023 ml	4,48
THF			2 ml	
MeOH			2 ml	

El compuesto diana **120-1** (28,7 mg, 15,1% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco se preparó siguiendo el **Método General para hidroxamato**. LC-MS: TR (Método A) 4,06 min; [M+H] 396,2 (C₂₂H₂₅N₃O₄+H, requiere 396,47).

Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
120-1	0,372	28,7	15,1	99,7	396,2	4,06

¹ Basándose en la cantidad de compuesto usada en la última etapa.
² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

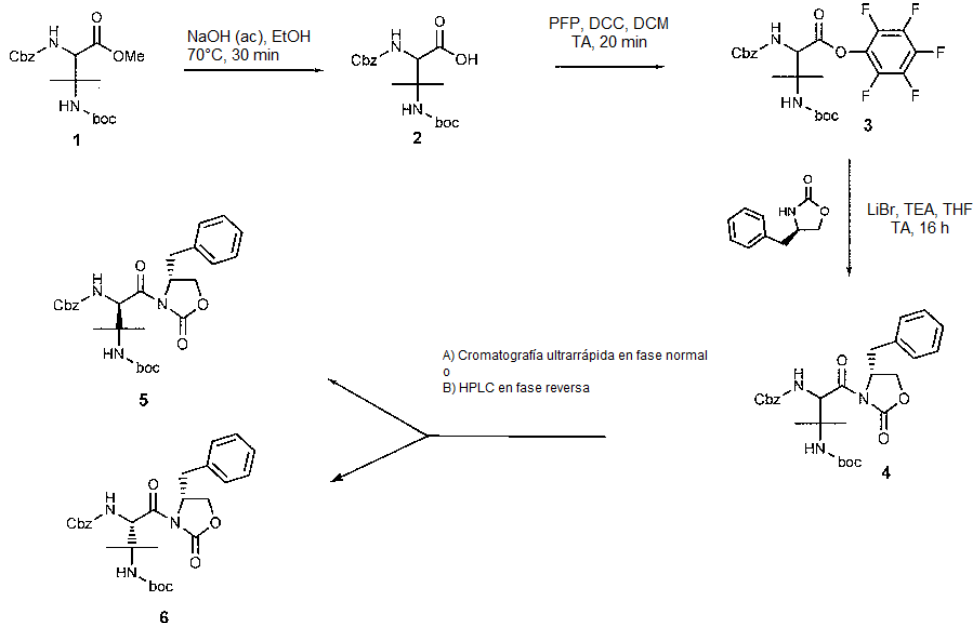
5 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos para el compuesto 5.

Compuesto n.º	Estructura	TR (min)	[M+H]
120-2		2,95 ¹	430,1
120-3		4,22 ²	382,3

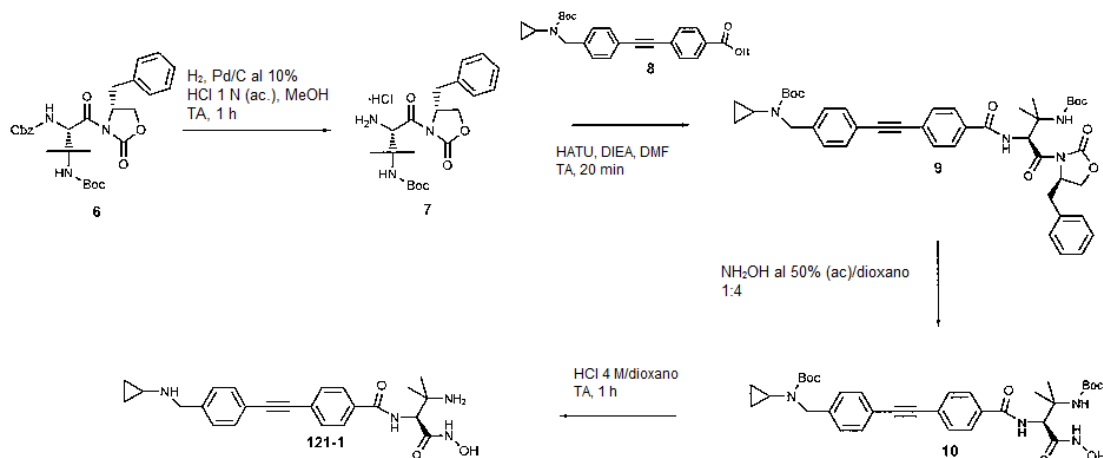
¹ Usando el Método Analítico A de LC-MS.
² Usando el Método Analítico B de LC-MS.

Ejemplo 121

N-((S)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-2-metil-propil)-4-(4-ciclopropilaminometil-feniletinil)-benzamida (121-1)



Esquema I



Esquema II

Síntesis de ácido 2-benciloxycarbonilamino-3-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (2)

- 5 El compuesto 1 (1,467, 3,86 mmol) se disolvió en EtOH (10 ml), se añadió NaOH 3 M (ac.) (10 ml, 30 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se *concentró al vacío* y el residuo se disolvió en agua (50 ml), se enfrió en un baño de hielo/agua y se acidificó a pH 2 con H₃PO₄ al 10 % (ac.). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml, 2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana 2 (0,977 g, 69,1 %) en forma de un aceite viscoso transparente. LC-MS: TR (Método A) 4,96 min; [M+H] 367,3 (C₁₈H₂₆N₂O₆+H, requiere 367,43). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.
- 10

Síntesis de pentafluorofenil éster del ácido 2-benciloxycarbonilamino-3-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (3)

- 15 A una solución del compuesto 2 (967 mg, 2,64 mmol) y PFP (680 mg, 3,69 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió DCC (653 mg, 3,16 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos (DCU) se lavaron con DCM (3 x 5 ml). El filtrado y los lavados combinados se *concentraron al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal sobre una unidad CombiFlash® Companion™ equipada con columna ultrarrápida Luknova (40 g de gel de sílice, tamaño de partículas promedio de 40-60 μm, tamaño del poro de 60 Å); caudal: 40 ml/min; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOAc; gradiente de elución de 0 % de B a 40 % de B durante 60 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana 3 (1,025 g, 72,9%) en forma de un aceite viscoso transparente. LC-MS: TR (Método A) 7,25 min; [M+H] 533,2.
- 20

Síntesis de éster terc-butílico del ácido [3-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-benciloxycarbonilamino-1,1-dimetil-3-oxo-propil]-carbámico (4)

- 25 El compuesto 3 (1,025 g, 1,92 mmol), (R)-(+)-4-bencil-2-oxazolidinona (0,5117 g, 2,89 mmol), LiBr (0,3344 g, 3,85 mmol), TEA (0,5366 ml, 3,85 mmol) y THF (10 ml) se combinaron y se dejaron en agitación a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana 4 (1,153 g, 115 %) en forma de una espuma sólida de color blanquecino. El análisis por LC-MS (Método A) mostró diastereómeros, compuestos 5 y 6, con tiempos de retención TR₅ = 6,60 min, TR₆ = 6,78 min. Ambos con [M+H] 526,3 (C₂₈H₃₅N₃O₇+H, requiere 526,62).
- 30

Separación de diastereómeros, éster bencilico del ácido [(R)-1-((R)-4-Bencil-2-oxo-oxazolidina-3-carbonil)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-propil]-carbámico (5) y éster bencilico del ácido [(S)-1-((R)-4-Bencil-2-oxo-oxazolidina-3-carbonil)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-propil]carbámico (6)

- 35

Método 1:

- El compuesto en bruto 4 (1,153 g) se purificó y sus componentes diastereómeros se separaron por cromatografía de fase normal en columna ultrarrápida sobre una unidad CombiFlash® Companion™ equipada con columna ultrarrápida Luknova (80 g de gel de sílice, tamaño de partículas promedio de 40-60 μm, tamaño del poro de 60 Å); caudal: 50 ml/min; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOAc; gradiente de elución de 0 % de B a 10 % de B durante
- 40

5 min, después de 10 % de B a 25 % de B durante 90 min. Fracciones de 25 ml. Las fracciones que contenían el compuesto diana con un exceso diastereomérico (e.d.) mayor del 95 % se combinaron y se concentraron al vacío para dar los productos en forma de espumas sólidas de color blanco (789,9 mg de rendimiento total, 78,1 % a partir de **3**). F104-110: compuesto **6**, 106,3 mg, 96% de e.d. F111-127: solapamiento, mezcla de **5** y **6**, 580,9 mg. F128-140: compuesto **5**, 102,7 mg, ~96% de e.d.

Método 2:

El residuo de las fracciones combinadas 111-127 (580,9 mg), solapamiento de la purificación por el Método A, se sometió a HPLC de fase inversa a escala preparativa (columna Varian Microsorb 100-10 C-18 (50 x 300 mm), caudal: 50 ml/min, fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua, fase móvil B: TFA al 0,1 %/ACN, gradiente de elución de 20 % de B a 95 % de B durante 90 min, control UV 254 nm, fracciones de 50 ml). Las fracciones que contenían el compuesto diana con un e.d. mayor del 95 % se combinaron, se neutralizaron con NaHCO₃ (ac.), se *concentraron al vacío* hasta aproximadamente la mitad del volumen original y se extrajeron con EtOAc (3 x 1:2 de vol. de EtOAc:vol. de ac.). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1:2 de vol. de H₂O:vol. de extractos orgánicos) y salmuera (1:2 de vol. de salmuera:vol. de extractos orgánicos), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar los productos en forma de espumas sólidas de color blanco (441 mg de rendimiento total, recuperación del 75,9 %). F56-58: compuesto **5**, 153 mg, 99,7% de e.d. F59+60: solapamiento, mezcla de **5** y **6**, 181 mg. F61-63: compuesto **6**, 107 mg, 97,7% de e.d.

Síntesis de hidrocloreto de éster terc-butílico del ácido [(S)-2-amino-3-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-1,1-dimetil-3-oxo-propil]-carbámico (**7**)

A una solución del compuesto **6** (207 mg, 0,394 mmol) (porciones combinadas de los métodos de separación 1 y 2, 96,7% de e.d.) en MeOH (2,5 ml), se le añadieron HCl 1 N (0,394 ml) y Pd al 10 %/C (22,3 mg). El recipiente de reacción se evacuó y se recargó tres veces con H₂ y la mezcla de reacción se dejó en agitación en una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto diana **7** (174,6 mg, 103%) en forma de un aceite viscoso transparente que cristalizó después de un periodo de reposo. LC-MS: TR (Método A) 4,11 min; [M+H] 392,4.

Síntesis de éster terc-butílico del [(S)-3-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-(4-{4-[(terc-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-feniletinil}-benzoilamino)-1,1-dimetil-3-oxo-propil]-carbámico ácido (**9**)

A una solución del compuesto **8** (167,7 mg, 0,428 mmol) y DIEA (0,355 ml, 2,04 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (162,9 mg, 0,428 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió el compuesto **7** (174,6 mg, 0,408 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se añadió a HCl 0,1 M (ac.) (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana **9** (351 mg, 112%) en forma de una espuma sólida pegajoso de color ámbar. LC-MS: TR (Método A) 8,60 min; [M+H] 765,7.

Síntesis de éster terc-butílico del ácido [(S)-2-(4-{4-[(terc-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-feniletinil}-benzoilamino)-2-hidroxicarbamoil-1,1-dimetil-etil]-carbámico (**10**)

El compuesto **9** (0,408 mmol) se disolvió en dioxano (8 ml) con sonicación y se añadió NH₂OH al 50 % (ac.) (2 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 64 h. La mezcla de reacción se redujo hasta aproximadamente 1/3 del volumen original por concentración *al vacío*, se diluyó con agua (50 ml), se neutralizó con HCl 1 M (ac.) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana **10** en forma de una espuma sólida de color ámbar. LC-MS: TR (Método A) 6,72 min; [M+H] 621,6.

Síntesis de N-((S)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-2-metil-propil)-4-(4-ciclopropilaminometil-feniletinil)-benzamida (**121-1**)

Al compuesto **10** se le añadió HCl 4 M/dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se retiraron *al vacío* para dar un residuo sólido pegajoso de color ámbar. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa a escala preparativa (columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å, 30 x 100 mm, caudal: 20 ml/min, fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua, fase móvil B: TFA al 0,1 %/ACN, gradiente de elución de 5% de B a 20% de B durante 90 min, detección MS). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto diana **121-1** (44,6 mg, 20,1 % de rendimiento a partir de **7**) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: TR (Método A) 2,61 min; [M+H] 421,3.

Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
121-1	0,408	44,6	20,1	99,7	421,3	2,61

¹ Basado en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento.

² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

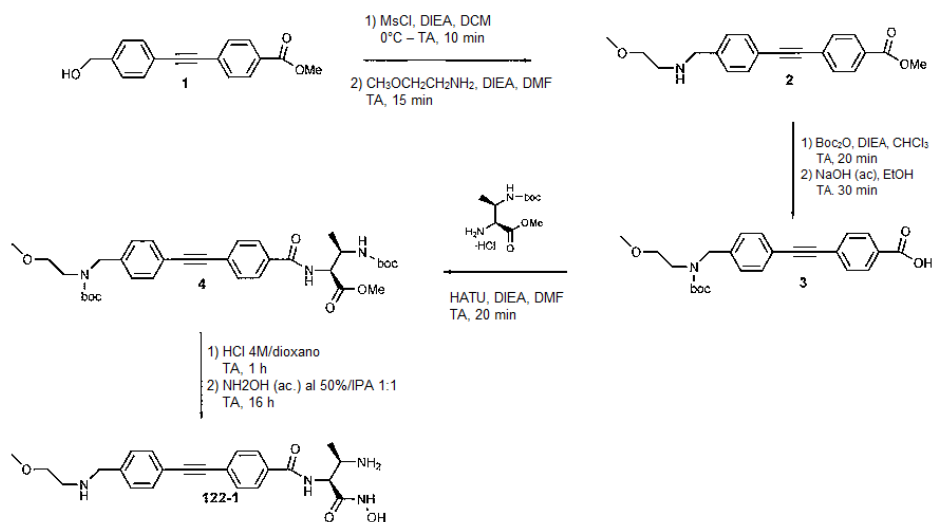
El siguiente compuesto se sintetizó como se ha descrito anteriormente para **121-1**.

Compuesto	Estructura	TR (min) ¹	[M+H]
121-2		2,61	421,2

¹ Usando el Método Analítico A de LC-MS.

Ejemplo 122

5 N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-{4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-feniletinil}-benzamida (122-1) (Ejemplo de referencia)



Síntesis de éster metílico del ácido 4-{4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-feniletinil}-benzoico (2)

A una suspensión agitada del compuesto **1** (200 mg, 0,751 mmol) y DIEA (0,654 ml, 3,76 mmol) en DCM (3 ml), enfriada en un baño de hielo/agua, se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,070 ml, 0,901 mmol). Después de 5 min, el baño de hielo/agua se retiró y mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. LC-MS: TR (Método A) 6,03 min; compuesto significativamente no ionizable. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución de 2-metoxietilamina (0,5 ml, 5,83 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana **2** (257 mg, 106%) en forma de un aceite viscoso de color ámbar. LC-MS: TR (Método A) 4,19 min; [M+H] 324,3. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

20 Síntesis de ácido 4-{4-[(terc-butoxicarbonil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-feniletinil}-benzoico (3)

Al compuesto **2** (0,751 mmol) disuelto en CHCl₃ (15 ml) se le añadieron DIEA (0,262 ml, 1,50 mmol) y Boc₂O (197 mg, 0,903 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min.* El análisis por LC-MS de la mezcla de reacción mostró que la reacción se había completado. LC-MS: TR (Método A) 7,48 min; [M+H] 424,4. La mezcla

de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en EtOH (5 ml). Se añadió NaOH (3 M, ac.) (2 ml, 6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (75 ml), se enfrió en un baño de hielo/agua, se acidificó a pH 2 con H₃PO₄ al 10 % (ac.) y se extrajo con EtOAc (40 ml, 2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se *concentraron al vacío* para dar el compuesto diana **3** (326 mg, 106% a partir de **1**) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: TR (Método A) 6,20 min; [M+H] 410,2. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

*La protección de Boc se omitió para las aminas secundarias.

10 **Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-4-{[terc-butoxicarbonil-2-metoxi-etil]-amino]-metil}-feniletinil]-benzoilamino]-butírico (4)**

15 A una solución del compuesto **3** (100 mg, 0,244 mmol) y DIEA (0,128 ml, 0,735 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (111,4 mg, 0,293 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió Metil DAP · HCl (72,2 mg, 0,269 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se añadió a HCl 0,1 M (ac.) (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se *concentraron al vacío* para dar el compuesto diana **4** (207,8 mg, 136%) en forma de un sólido pegajoso de color ámbar. LC-MS: TR (Método A) 7,00 min; [M+H] 624,4 (C₃₄H₄₅N₃O₈+H, requiere 624,76). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

20 **Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-4-{[2-metoxi-etilamino)-metil]-feniletinil}-benzamida (122-1)**

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 4	623,75	1,0	-	0,244
HCl, solución 4,0 M en 1,4-dioxano	36,46	82	5 ml	20
Alcohol isopropílico (IPA)			2 ml	
Hidroxilamina, solución al 50 % en peso en agua	33,03	133	2 ml	32,6

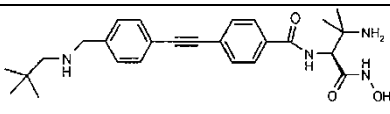
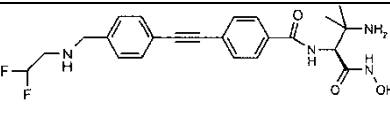
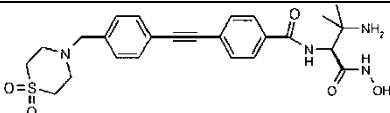
El compuesto diana **122-1** (11,0 mg, 8,37% de rendimiento a partir de **3**) en forma de un sólido de color blanco se preparó siguiendo el **Método General para hidroxamato**. LC-MS: TR (Método A) 2,35 min; [M+H] 425,2.

Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
122-1	0,244	11,0	8,37	96,7	425,2	2,35

¹ Basado en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento.

² Fusionando el Método Analítico A de LC-MS.

25 Los siguientes compuestos se sintetizaron como se ha descrito para **122-1**.

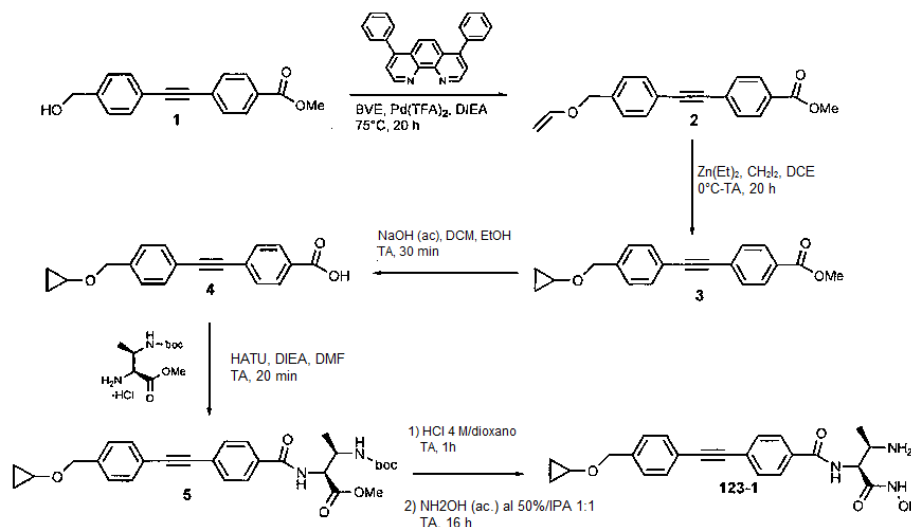
Compuesto	Estructura	TR (min)	[M+H]
122-2		2,96 ¹	451,5
122-3		2,41 ¹	445,1
122-4		2,58 ¹	499,2

Compuesto	Estructura	TR (min)	[M+H]
122-5		3,21 ²	465,6
122-6		2,94 ²	427,6
122-7 (igual que 121-1)		3,20 ²	421,1
122-8 (Ejemplo de referencia)		3,77 ²	466,3

¹Usando el Método Analítico A de LC-MS.
²Usando el Método Analítico B de LC-MS.

Ejemplo 123 (Ejemplo de referencia)

N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-ciclopropoximetil-feniletinil)-benzamida (123-1)



5 Síntesis de éster metílico del ácido 4-(4-viniloximetil-feniletinil)-benzoico (1)

Se disolvieron Pd(TFA)₂ (3,1 mg, 0,5 % en mol) y batofenantrolina (3,1 mg, 0,5 % en mol) en BVE (5 ml, 38,8 mmol) en un vial, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadieron el compuesto **1** (500 mg, 1,88 mmol) y DIEA (0,0164 ml, 0,094 mmol) y el vial se recargó con nitrógeno, se tapó y se calentó a 75°C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal sobre una unidad CombiFlash® Companion™ equipada con columna ultrarrápida Luknova (40 g de gel de sílice, tamaño de partículas promedio de 40-60 µm, tamaño del poro de 60 Å); caudal: 40 ml/min; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOAc; gradiente de elución de 0 % de B a 40 % de B durante 60 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana **2** (0,394 g, 71,8%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: TR (Método A) 7,28 min; compuesto significativamente no ionizable.

Síntesis de éster metílico del ácido 4-(4-ciclopropoximetil-feniletinil)-benzoico (3)

A una solución agitada del compuesto **2** (150 mg, 0,513 mmol) y CH₂I₂ (0,100 ml, 1,24 mmol) en DCE anhidro (3 ml), en una atmósfera de nitrógeno, enfrida en un baño de hielo/agua, se le añadió cuidadosamente dietilcinc (1,0 M en hexanos; 1,13 ml, 1,13 mmol). Después de 5 min, el baño de hielo/agua se retiró y la mezcla de reacción se dejó en

agitación a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se añadió cuidadosamente a NH₄Cl saturado (ac.) (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (30 ml), agua (30 ml), NaHCO₃ saturado (ac.) (30 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana 3 (180 mg, 115 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: TR (Método A) 7,30 min; compuesto significativamente no ionizable. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 0,5-0,65 (4H, m), 3,3 (1H, m), 3,9 (3H, s), 4,55 (2H, s), 7,3 (2H, d), 7,5-7,6 (4H, m), 8,0 (2H, d).

Síntesis de ácido 4-(4-ciclopropoximetil-feniletinil)-benzoico (4)

Al compuesto 3 (~0,513 mmol) se le añadieron EtOH (5 ml), DCM (2 ml) y NaOH 3 M (ac.) (2 ml, 6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml), se enfrió en un baño de hielo/agua, se acidificó a pH 3 con H₃PO₄ al 10 % (ac.) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar para dar el compuesto diana 4 (113,9 mg, 76% a partir de 2) en forma de un sólido de color ligeramente blanquecino. LC-MS: TR (Método A) 6,06 min; compuesto significativamente no ionizable.

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-(4-ciclopropoximetil-feniletinil)-benzoilamino)-butírico (5)

A una solución del compuesto 4 (111 mg, 0,382 mmol) y DIEA (0,200 ml, 1,15 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (174 mg, 0,458 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió Metil DAP · HCl (113 mg, 0,420 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A la mezcla de reacción se le añadió a agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana 5 (239,2 mg, 123%) en forma de una espuma sólida pegajosa de color ámbar. LC-MS: TR (Método A) 6,87 min; [M+H] 507,0 (C₂₉H₃₄N₂O₆+H, requiere 507,61). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-ciclopropoximetil-feniletinil)-benzamida (123-1)

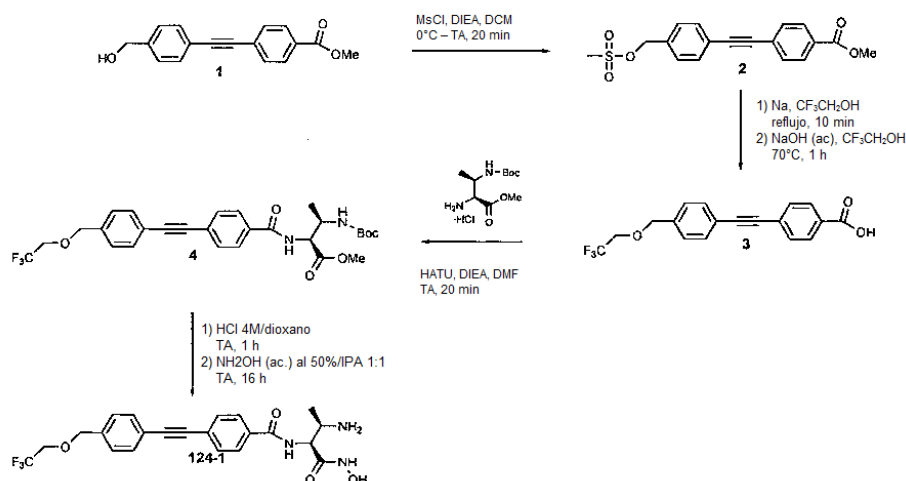
Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 5	506,60	1,0	-	~0,382
HCl, solución 4,0 M en 1,4-dioxano	36,46	31,4	3 ml	12
Alcohol isopropílico (IPA)			4 ml	
Hidroxilamina, solución al 50 % en peso en agua	33,03	171	4 ml	65,3

El compuesto diana 123-1 (67,5 mg, 33,9% de rendimiento a partir de 4) en forma de un sólido de color blanco se preparó siguiendo el **Método General para hidroxamato**. LC-MS: TR (Método A) 4,19 min; [M+H] 408,3.

Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
123-1	0,382	67,5	33,9	97,7	408,3	4,19

¹ Basado en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento.

² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

Ejemplo 124 (Ejemplo de referencia)**N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-feniletinil]-benzamida (124-1)****Síntesis de éster metílico del ácido 4-(4-metanosulfonyloximetil-feniletinil)-benzoico (2)**

- 5 A una suspensión del compuesto 1 (200 mg, 0,751 mmol) y DIEA (0,262 ml, 1,5 mmol) en DCM (5 ml), enfriada en un baño de hielo/agua, se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (0,070 ml, 0,901 mmol) y la mezcla se agitó en un baño de hielo/agua durante 5 min. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml), y se lavó con agua (2 x 30 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana 2 (254,5 mg, 98,4%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: TR (Método A) 6,05 min; compuesto significativamente no ionizable.

Síntesis de ácido 4-[4-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-feniletinil]-benzoico (3)

- 15 Se disolvió completamente sodio (25 mg, 1,09 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (8 ml, 111 mmol). Se añadió el compuesto 2 (254,5 mg, 0,739 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 min. Se añadió NaOH (3 M, ac.) (6 ml, 18 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml), se enfrió en un baño de hielo/agua, se acidificó a pH 3 con H₃PO₄ al 10 % (ac.) y se filtró. Los sólidos se lavaron con agua (3 x 50 ml) y se secaron por liofilización para dar el compuesto diana 3 (238,9 mg, 96,7%) en forma de un sólido de color ligeramente blanquecino. LC-MS: TR (Método A) 6,01 min; compuesto significativamente no ionizable.

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-[4-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-feniletinil]-benzoilamino]-butírico (4)

- 25 A una solución del compuesto 3 (100 mg, 0,299 mmol) y DIEA (0,156 ml, 0,897 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (136 mg, 0,359 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió Metil DAP · HCl (88,4 mg, 0,329 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se añadió a HCl 0,1 M (ac.) (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana 4 (192 mg, 117%) en forma de un sólido pegajoso de color ámbar claro. LC-MS: TR (Método A) 6,81 min; [M+H] 549,5. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

- 30 **Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-feniletinil]-benzamida (124-1)**

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 4	548,56	1,0	-	0,299
HCl, solución 4,0 M en 1,4-dioxano	36,46	53,5	4 ml	16
Alcohol isopropílico (IPA)			2 ml	
Hidroxilamina, solución al 50 % en peso en agua	33,03	109	2 ml	32,6

El compuesto diana **124-1** (38,1 mg, 22,6% de rendimiento a partir de **3**) en forma de un sólido de color blanco se preparó siguiendo el **Método General para hidroxamato**. LC-MS: TR (Método A) 4,35 min; [M+H] 449,9.

Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
124-1	0,299	38,1	22,6	95,8	449,9	4,35

¹ Basado en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento.

² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos anteriores para **124-1**.

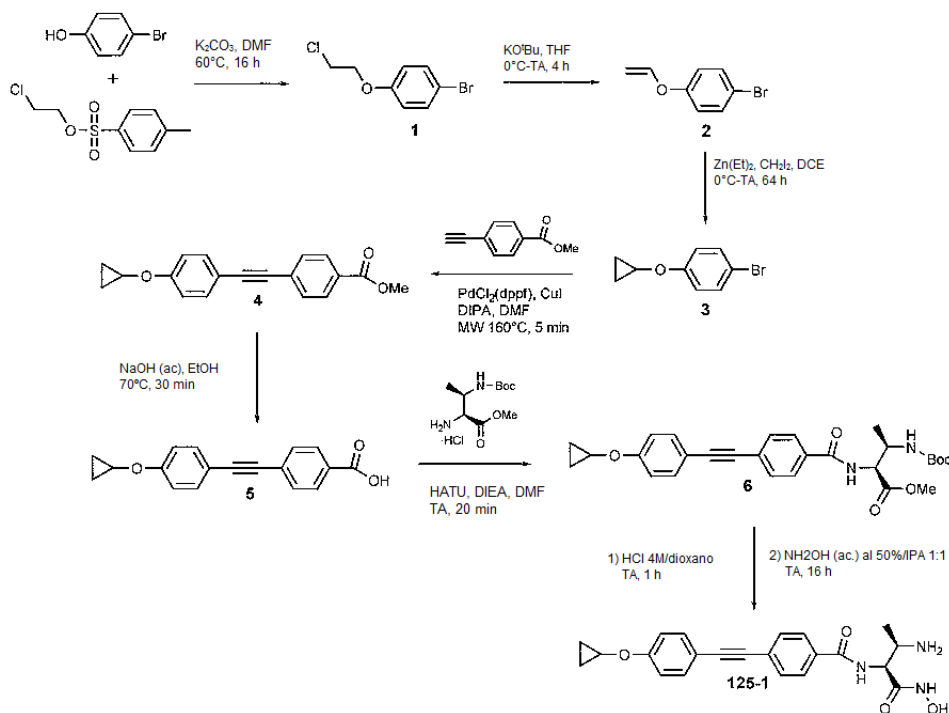
Compuesto	Estructura	TR (min) ¹	[M+H]
124-2		4,25	410,1
124-3		3,98	432,3

¹Usando el Método Analítico A de LC-MS.

5

Ejemplo 125 (Ejemplo de referencia)

N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-ciclopropoxi-feniletinil)-benzamida (125-1)



Síntesis de 1-Bromo-4-(2-cloro-etoxi)-benceno (1)

- 10 A una mezcla de 4-bromofenol (2,0 g, 11,6 mmol) y K_2CO_3 (3,20 g, 23,2 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió *p*-toluenosulfonato de 3-cloroetilo (2,52 ml, 13,9 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacio* y el residuo se repartió entre agua (200 ml) y DCM (50 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30

ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana 1 (3,12 g, 115 %) en forma de un aceite de color ámbar claro. LC-MS: TR (Método A) 5,83 min; compuesto significativamente no ionizable. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 3,8 (2H, t), 4,2 (2H, t), 6,8 (2H, d), 7,4 (2H, d). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

5 Síntesis de 1-Bromo-4-viniloxi-benceno (2)

A una solución agitada del compuesto 1 (~11,6 mmol) en THF (30 ml), enfriada en un baño de hielo/agua, se le añadió *terc*-butóxido potásico (1,95 g, 17,3 mmol) en tres porciones. Después de 10 min, el baño de hielo/agua se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se repartió entre agua (150 ml) y DCM (50 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal sobre una unidad CombiFlash® Companion™ equipada con columna ultrarrápida Luknova (40 g de gel de sílice, tamaño de partículas promedio de 40-60 µm, tamaño del poro de 60 Å); caudal: 40 ml/min; fase móvil: hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana 2 (1,702 g, 74% a partir de 4-bromofenol) en forma de un aceite transparente. LC-MS: TR (Método A) 5,95 min; compuesto significativamente no ionizable. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 4,45 (1H, dd), 4,75 (1H, dd), 6,6 (1H, dd), 6,85 (2H, d), 7,4 (2H, d).

Síntesis de 1-Bromo-4-ciclopropoxi-benceno (3)

A una solución agitada del compuesto 2 (1,702 g, 8,55 mmol) y CH₂I₂ (5,52 ml, 68,4 mmol) en DCE anhidro (75 ml), en una atmósfera de nitrógeno, enfriada en un baño de hielo/agua, se le añadió cuidadosamente dietilcinc (1,0 M en hexanos; 68,4 ml, 68,4 mmol). Después de 30 min el baño de hielo/agua se retiró y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 64 h. La mezcla de reacción se añadió cuidadosamente a NH₄Cl saturado (ac.) (200 ml), la mezcla se agitó, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (100 ml), agua (100 ml), NaHCO₃ saturado (ac.) (100 ml) y salmuera (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar un aceite de color ámbar claro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal sobre una unidad CombiFlash® Companion™ equipada con columna ultrarrápida Luknova (40 g de gel de sílice, tamaño de partículas promedio de 40-60 µm, tamaño del poro de 60 Å); caudal: 40 ml/min; fase móvil: hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana 3 (1,310 mg, 71,9%) en forma de un aceite transparente. LC-MS: TR (Método A) 5,87 min; compuesto significativamente no ionizable. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 0,75 (4H, m), 3,7 (1H, m), 6,9 (2H, d), 7,4 (2H, d).

Síntesis de éster metílico del ácido 4-(4-ciclopropoxi-feniletinil)-benzoico (4)

Un tubo para microondas se cargó con el compuesto 3 (400 mg, 1,88 mmol), éster metílico del ácido 4-etinilbenzoico (330 mg, 2,06 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (30,7 mg, 2 % en mol), CuI (14,3 mg, 4 % en mol), DIPA (0,40 ml, 2,83 mmol) y DMF (6 ml). El tubo se recargó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se irradió en un reactor de microondas (potencia máx. 250W) a 160 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar un sólido pegajoso de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal sobre una unidad CombiFlash® Companion™ equipada con columna ultrarrápida Luknova (40 g de gel de sílice, tamaño de partículas promedio de 40-60 µm, tamaño del poro de 60 Å); caudal: 40 ml/min; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOAc; gradiente de elución de 0 % de B a 40 % de B durante 60 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana 4 (47,7 mg, 8,7%) en forma de un sólido de color pardo claro. LC-MS: TR (Método A) 7,32 min; compuesto significativamente no ionizable. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 0,75 (4H, m), 3,7 (1H, m), 3,85 (3H, s), 7,0 (2H, d), 7,5 (2H, d), 7,6 (2H, d), 8,0 (2H, d).

Síntesis de ácido 4-(4-ciclopropoxi-feniletinil)-benzoico (5)

Al compuesto 4 (47,7 mg, 0,163 mmol) se le añadieron EtOH (5 ml) y NaOH 3 M (ac.) (2 ml, 6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml), se enfrió en un baño de hielo/agua, se acidificó a pH 3 con H₃PO₄ al 10 % (ac.) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar para dar el compuesto diana 5 (44,7 mg, 98,8%) en forma de un sólido de color ligeramente blanquecino. LC-MS: TR (Método A) 6,11 min; compuesto significativamente no ionizable.

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-ciclopropoxi-feniletinil)-benzoilamino]-butírico (6)

A una solución del compuesto 5 (44,7 mg, 0,161 mmol) y DIEA (0,084 ml, 0,482 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (73,5 mg, 0,193 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió Metil DAP · HCl (47,6 mg, 0,177 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se añadió a agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30

ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se *concentraron al vacío* para dar el compuesto diana 6 (159,7 mg, 201 %) en forma de un aceite viscoso de color ámbar. LC-MS: TR (Método A) 6,89 min; [M+H] 493,2. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-ciclopropoxi-feniletinil)-benzamida (125-1)

5 Al compuesto **6** (~0,161 mmol) se le añadió HCl 4 M/dioxano (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se retiraron *al vacío* y el residuo se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml), centrifugando y eliminando el sobrenadante después de cada lavado, para dar un sólido en polvo de color ámbar claro. LC-MS: TR (Método A) 4,91 min; [M+H] 393,2 (C₂₃H₂₄N₂O₄+H, requiere 393,47). Al sólido se le añadió alcohol isopropílico (4 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua durante 5 min. A la mezcla se le añadió NH₂OH (50 %, ac.) (4 ml),
10 gota a gota para los primeros 2 ml. La mezcla de reacción se dejó en agitación en un baño de hielo durante 5 min y después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. El volumen de disolvente se redujo aproximadamente a la mitad en una corriente de nitrógeno y se añadió agua (10 ml). La suspensión se agitó minuciosamente (vibromezclador y sonicación), se centrifugó y el sobrenadante se desechó. Al sólido se le añadió agua (10 ml) y la suspensión se agitó minuciosamente, se centrifugó y el sobrenadante se desechó. El sólido húmedo se secó por liofilización para dar producto en bruto (41,7 mg, 69,3% rendimiento en bruto a partir de 5) en
15 forma de un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa a escala preparativa (columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å, 30 x 100 mm, caudal: 20 ml/min, fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua, fase móvil B: TFA al 0,1 %/ACN, gradiente de elución de 15 % de B a 40 % de B durante 60 min, detección MS). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto diana **125-1** (30,2 mg, 37,0% de rendimiento a partir de 5, 56,1% de recuperación de
20 producto en bruto) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: TR (Método A) 4,39 min; [M+H] 394,3.

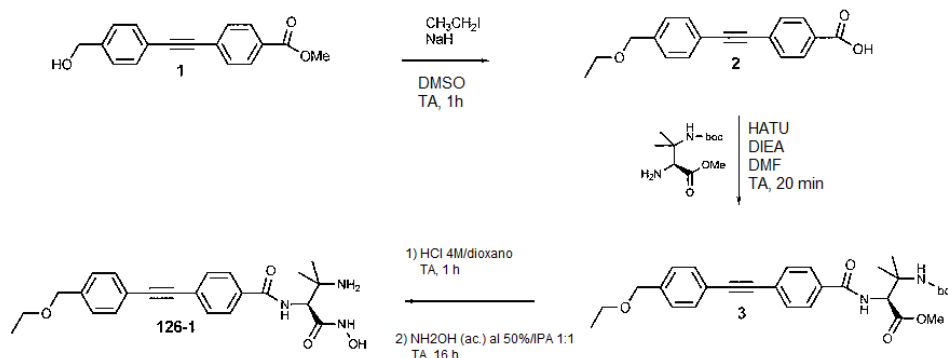
Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
125-1	0,161	30,2	37,0	100	394,3	4,39

¹ Basado en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento.

² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

Ejemplo 126

N-((S)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-2-metil-propil)-4-(4-etoximetil-feniletinil)-benzamida (126-1)



25

Síntesis de ácido 4-(4-etoximetil-feniletinil)-benzoico (2)

A una solución del compuesto **1** (1,5 g, 5,63 mmol) en DMSO seco (30 ml) se le añadió hidruro sódico (2,25 g, 56,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió yodoetano (0,591 ml, 7,32 mmol) y la
30 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml), se enfrió en un baño de hielo/agua, se acidificó a pH 3 con HCl 1 M (ac.), y se extrajo con EtOAc (80 ml, 2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (80 ml) y salmuera (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal sobre una unidad CombiFlash® Companion™ equipada con columna ultrarrápida Luknova (80 g de gel de sílice, tamaño de partículas promedio de 40-60 µm, tamaño del poro de 60 Å); caudal: 50
35 ml/min; fase móvil A: CH₂Cl₂; fase móvil B: MeOH; gradiente de elución de 0 % de B a 8 % de B durante 60 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana 2 (995 mg, 63%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: TR (Método A) 5,89 min; compuesto significativamente no ionizable. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 1,1 (3H, t), 3,6 (2H, c), 4,5 (2H, s), 7,4-8,0 (8H, m).

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-etoximetil-feniletinil)-benzoilamino]-3-metil-butírico (3)

A una solución del compuesto **2** (150 mg, 0,535 mmol) y DIEA (0,280 ml, 1,61 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (244 mg, 0,642 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió dimetil DAP quiral (145 mg, 0,589 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se añadió a HCl 0,1 M (ac.) (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana **3** (386 mg, 142%) en forma de un aceite viscoso de color ámbar. LC-MS: TR (Método A) 7,20 min; [M+H] 509,3. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

10 Síntesis de N-((S)-2-Amino-1-hidroxycarbamoil-2-metil-propil)-4-(4-etoximetil-feniletinil)-benzamida (126-1)

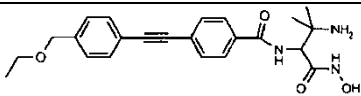
Al compuesto **3** se le añadió 4 B: TFA al 0,1 %/ACN, gradiente de elución de 20 % de B a 55 % de B durante 90 min, detección MS HCl M/dioxano (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se retiraron *al vacío* para dar un sólido pegajoso de color ámbar. LC-MS: TR (Método A) 4,70 min; [M+H] 408,9 (C₂₄H₂₈N₂O₄+H, requiere 409,51). Al sólido se le añadió alcohol isopropílico (4 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua durante 5 min. A la mezcla se le añadió NH₂OH (50 %, ac.) (4 ml), gota a gota para los primeros 2 ml. La mezcla de reacción se dejó en agitación en un baño de hielo durante 5 min y después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. El volumen de disolvente se redujo aproximadamente a la mitad en una corriente de nitrógeno y se añadió agua (10 ml). La suspensión se agitó minuciosamente (vibromezclador y sonicación), se centrifugó y el sobrenadante se desechó. Al sólido se le añadió agua (10 ml) y la suspensión se agitó minuciosamente, se centrifugó y el sobrenadante se desechó. El sólido húmedo se secó por liofilización para dar producto en bruto (160,7 mg, rendimiento en bruto del 73,3 % a partir de **2**) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa a escala preparativa (columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å, 30 x 100 mm, caudal: 20 ml/min, fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua, fase móvil). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto diana **126-1** (44,7 mg, 16% de rendimiento a partir de **2**, 22% de recuperación de producto en bruto) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: TR (Método A) 4,07 min; [M+H] 410,5 (C₂₃H₂₇N₃O₄+H, requiere 410,50).

Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
126-1	0,535	44,7	16	99,5	410,5	4,07

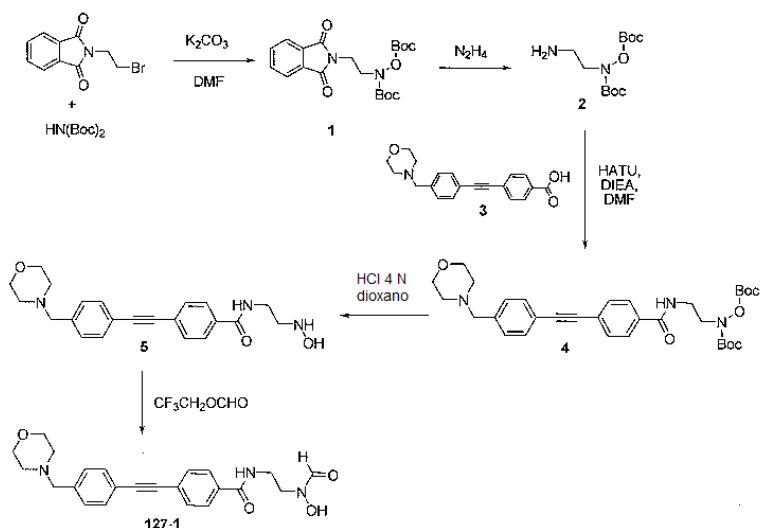
¹ Basado en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento.

² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente para el compuesto **4**.

Compuesto n.º	Estructura	TR (min) ¹	[M+H]
126-2		4,24	410,3

¹ Usando el Método Analítico A de LC-MS.

Ejemplo 127 (Ejemplo de referencia)**N-[2-(Formil-hidroxi-amino)-etil]-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida (127-1)****Síntesis de N-(2-N,O-Di-Boc-hidroxi-amino-etil)ftalimida (1)**

- 5 A la mezcla de N-(2-bromoetil)-ftalimida (473 mg, 1,86 mmol) y N,O-di-Boc-hidroxi-amino-etilamina (500 mg, 2,14 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (483 mg, 3,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante una noche seguido de dilución con EtOAc (50 ml). La solución se extrajo con agua (15 ml x 2) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una unidad CombiFlash® Companion equipada con columna ultrarrápida RediSep® (fase normal, gel de sílice con tamaño promedio de partículas de 35-60 micrómetros, 12 g, Teledyne Isco); caudal = 30 ml/min; volumen de inyección 2 ml; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOAc; gradiente de 0-50 % de B en 25 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto diana 450 mg (59,2%) en forma de un aceite incoloro. LC-MS [M+H] 407,0.

Síntesis de 2-N,O-DiBoc-Hidroxi-amino-etilamina (2)

- 15 Una solución del compuesto 2 (450 mg, 1,11 mmol) y $N_2H_4 \times H_2O$ (250 mg, 5,00 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y el precipitado de color blanco formado se filtró y se lavó con EtOH (5 ml). El filtrado se concentró al vacío y se secó al vacío durante 4 h. El compuesto 2 se usó tal cual para la siguiente transformación química sin purificación adicional. LC-MS [M+H] 277,4.

Síntesis de N-(2-N,O-di-Boc-hidroxi-amino-etil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida (4)

- 20 Una mezcla del compuesto 2 (0,55 mmol), el compuesto 3 (160 mg, 0,5 mmol), DIEA (330 μ l, 2,0 mmol) y HATU (230 mg, 0,6 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche seguido de dilución con EtOAc (50 ml) y extracción con agua (15 ml x 2) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una unidad CombiFlash® Companion equipada con columna ultrarrápida RediSep® (fase normal, gel de sílice con tamaño promedio de partículas de 35-60 micrómetros, 4g, Teledyne Isco); caudal = 18 ml/min; volumen de inyección 2 ml; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOAc; gradiente de 0-30 % de B en 30 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto diana 250 mg (86,2%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 480,2 (-Boc).

Síntesis de N-(2-hidroxi-amino-etil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida (5)

- 30 Una solución del compuesto 4 (250 mg, 0,43 mmol) en HCl 4 M/dioxano (5 ml) se agitó a TA durante 1 h. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se secó al vacío para proporcionar el dihidrocloruro del compuesto 5 (184 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS [M+H] 380,1.

N-[2-(Formil-hidroxi-amino)-etil]-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida (127-1)

- 35 Una mezcla del compuesto 5 (184 mg, 0,43 mmol), formiato de 2,2,2-trifluoroetil (74 mg, 0,58 mmol) y DIEA (165 μ l, 1,0 mmol) en THF (5 ml) se agitó a 65°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en DMSO (600 μ l) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%;

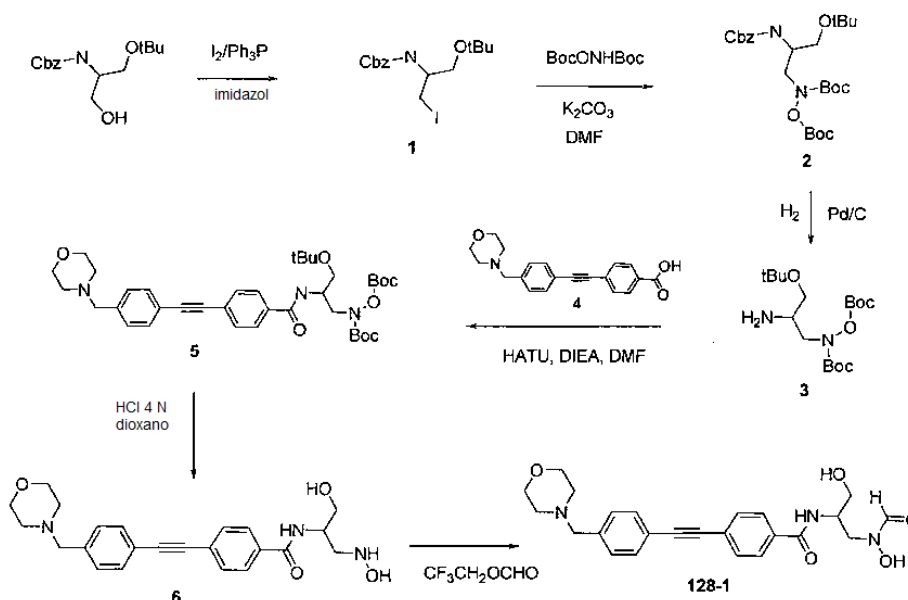
gradiente de elución de 10 % de B a 40 % de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacética del compuesto diana (40,3 mg, 17,9%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 408,4.

Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
127-1	0,43	40,3	17,9	95,7	408,4	3,15

* - [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1 %/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 9,5 min, detección 254 nm]

5 Ejemplo 128 (Ejemplo de referencia)

N-[2-(Formil-hidroxi-amino)-1-hidroximetil-etil]-4-(4-morfolin-4-il-metil-feniletinil)-benzamida (128-1)



Síntesis de éster bencílico del ácido (2-*tert*-butoxi-1-yodometil-etil)-carbámico (1)

Una mezcla de N-Cbz-O-*tert*-Bu-serinol (420 mg, 1,5 mmol), Ph₃P (487 mg, 1,86 mmol) e imidazol (150 mg, 2,2 mmol) se disolvió en THF (10 ml) seguido de la adición de I₂ (483 mg, 3,49 mmol) en porciones durante 3 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche seguido de dilución con EtOAc (100 ml) y extracción con agua (50 ml x 3) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se usó tal cual para la siguiente transformación química sin purificación adicional. LC-MS [M+H]⁺ 392,0.

Síntesis de éster bencílico del ácido (2-*tert*-butoxi-1-(N,O-di-Boc-hidroxi)amino-etil)-carbámico (2)

Una mezcla del compuesto 1 (1,5 mmol), N,O-di-Boc-hidroxi)amina (350 mg, 1,5 mmol) y K₂CO₃ (483 mg, 3,49 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), y se extrajo con agua (15 ml x 2) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una unidad CombiFlash® Companion equipada con columna ultrarrápida RediSep® (fase normal, gel de sílice con tamaño promedio de partículas de 35-60 micrómetros, 12g, Teledyne Isco); caudal = 30 ml/min; volumen de inyección 2 ml; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOAc; gradiente de 0-95 % de B en 60 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto diana (518 mg, 73,3% global en 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. LC-MS [M+H]⁺ 497,2.

Síntesis de (2-*tert*-Butoxi-1-(N,O-di-Boc-hidroxi)amino-etil)amina (3)

Una mezcla de una solución del compuesto 2 (518 mg, 1,04 mmol) en 15 ml de MeOH y Pd al 5 %/C (200 mg) se sometió a hidrogenación en un agitador Parr a 448,16 kPa (65 psi) durante una noche. El Pd/C se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para producir un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS [M+H]⁺ 363,4.

Síntesis de N-(2-terc-Butoxi-1-(N,O-di-Boc-hidroxiaminometil)-etil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida (5)

Una mezcla del compuesto **3** (1,04 mmol), el compuesto **4** (250 mg, 0,71 mmol), DIEA (496 µl, 3,0 mmol) y HATU (380 mg, 1,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 45 min seguido de dilución con EtOAc (50 ml) y extracción con agua (15 ml x 2) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una unidad CombiFlash® Companion equipada con columna ultrarrápida RediSep® (fase normal, gel de sílice con tamaño promedio de partículas de 35-60 micrómetros, 4g, Teledyne Isco); caudal = 18 ml/min; volumen de inyección 2 ml; fase móvil A: hexano; fase móvil B: EtOAc; gradiente de 0-60 % de B en 60 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto diana **5** 250 mg (48,2%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 666,1.

Síntesis de N-(2-Hidroxi-amino-1-hidroxi-metil-etil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida (6)

La mezcla del compuesto **5** (0,37 mmol, 250 mg) y HCl 4 N/dioxano (6 ml, 24 mmol) se agitó a t.a. durante 1,5 h. Los disolventes se retiraron al vacío y la sal HCl se disolvió en una mezcla de THF/DIEA (10 ml / 220 µl). Una mitad de la solución resultante se usó en la siguiente etapa. LC-MS [M+H⁺] 410,0.

N-[2-(Formil-hidroxi-amino)-etil]-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida (128-1)

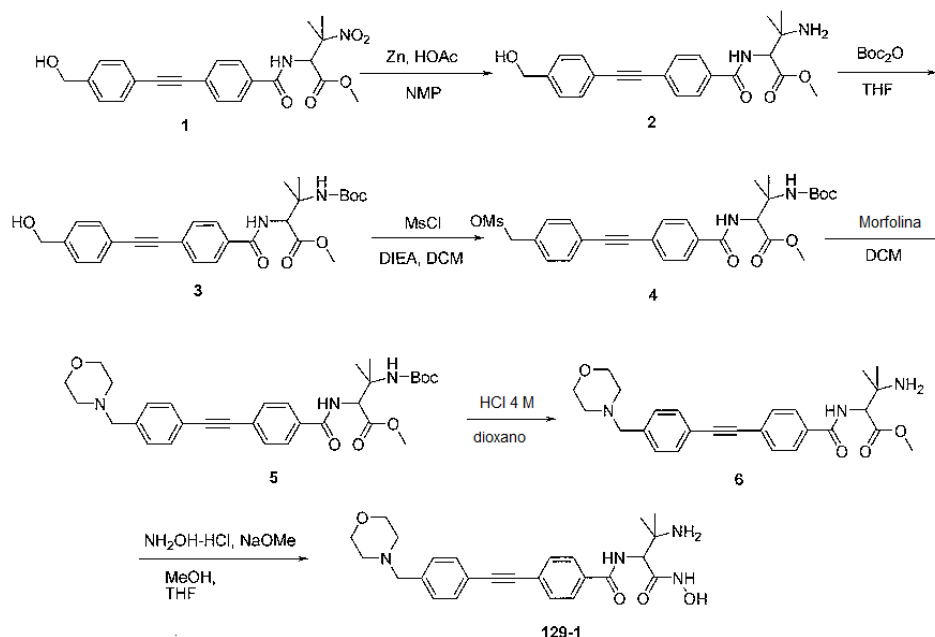
Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 6 (en forma de una solución, véase la etapa anterior)	276,34	1,0	-	0,18
Formiato de trifluoroetilo	128,05	11,1	195 mg	2,00
DIEA (en forma de una solución, véase la etapa anterior)	129,24	3,6	110 µl	0,65
THF (en forma de una solución, véase la etapa anterior)			5 ml	

Se añadió formiato de trifluoroetilo (20 mg, 2 mmol) a la solución (~5 ml) de la etapa anterior y la mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (600 µl) y se sometió a purificación por HLPC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 10 % de B a 40 % de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacética del compuesto diana (10,6 mg, 10,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

Compuesto	Escala (mmol)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
128-1	0,18	10,6	10,7	97,7	438,1	2,94

* - [columna Chromolith SpeedRod RP-18e C18 (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil B TFA al 0,1 %/ACN; gradiente de elución de 5 % de B a 100 % de B durante 9,5 min, detección 254 nm]

Ejemplo 129

3-Amino-N-hidroxi-3-metil-2-[3-(4-morfolin-4ilmetil-fenil)-propinoilamino]-butiramida (129-1)**Síntesis de éster metílico del ácido 3-amino-2-[4-(4-hidroximetil-feniletinil)-benzoilamino]-3-metil-butírico (2)**

5 A una solución fría del compuesto **1** (700 mg, 1,7 mmol) en 6 ml de NMP y 10 ml de AcOH a 0 °C se le añadió polvo de Zn (1,2 g, 18 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 2 h a 25 °C y se controló por LC-MS hasta que no quedó material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través una capa de celite, el sólido se lavó con DCM (3 x 10 ml) y MeOH (2 x 10 ml), el filtrado y el líquido de lavado se combinaron y después se concentraron para dar 420 mg (65 %) del compuesto puro **2** en forma de un aceite incoloro. LC-MS: TR (Método A) 3,36 min; [M+H] 638,7.

Síntesis de éster metílico del ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-hidroximetil-feniletinil)-benzoilamino]-3-metil-butírico (3)

15 A una solución fría del compuesto **2** (320 mg, 0,84 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (200 mg, 0,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, hasta que el análisis por TLC (EtOAc al 30 % en hexanos) indicó la desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró para dar el compuesto en bruto **3** 370 mg (92%).

Síntesis de éster metílico del ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-2-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoilamino]-butírico (5)

20 A una solución fría del compuesto **3** (370 mg, 0,77 mmol) y DIEA (0,30 ml, 1,6 mmol) se le añadió MsCl (0,12 ml, 1,54 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min hasta que el análisis por TLC (EtOAc al 30 % en Hexanos) indicó la desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto **4** (400 mg, 90 %). El metanosulfonato **4** se redisolvió en DCM (10 ml). A la solución a 0 °C se le añadió gota a gota morfolina (0,35 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto **5** (439 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Síntesis de N-(2-Amino-1-hidroxicarbamoil-2-metil-propil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzamida (6)

30 A una mezcla del compuesto **5** (148 mg) en dioxano (4 ml), se le añadió HCl (4 M en dioxano, 4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, hasta que el análisis por LC-MS indicó la desaparición del material de partida. El HCl y el disolvente se retiraron al vacío; el residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera y se concentró para dar el compuesto en bruto **6**.

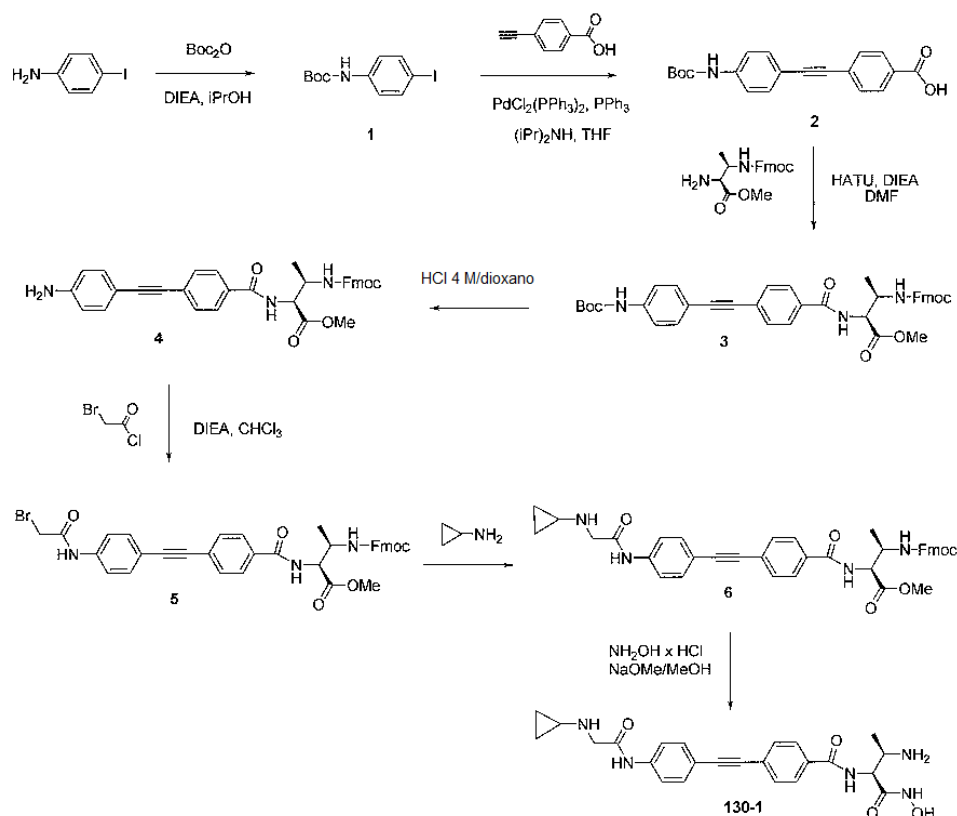
Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(2-ciclopropilamino-acetilamino)-feniletinil]-benzamida (129-1)

- 5 El compuesto 7 se preparó usando el **Método General para la formación de hidroxamato**. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa a escala preparativa (columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å, 30 x 100 mm, caudal: 20 ml/min, fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua, fase móvil B: TFA al 0,1 %/ACN, gradiente de elución de 15 % de B a 40 % de B durante 60 min, detección MS). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto diana **129-1** (11,4 mg, 6,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: TR (Método A) 2,79 min; [M+H] 451,1.

Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
129-1	1	11,4	6,2	99,5	451,1	2,79

¹ Basándose en el compuesto **5**.

² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

10 Ejemplo 130 (Ejemplo de referencia)**N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(2-ciclopropilamino-acetilamino)-feniletinil]-benzamida (130-1)****Síntesis de éster terc-butilico del ácido (4-yodo-bencil)-carbámico (1)**

- 15 A una solución de 4-yodoanilina (1,95 g, 5,0 mmol) en iPrOH (10 ml) se le añadió BoC_2O (1,199 g, 5,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El iPrOH se retiró *al vacío* y el residuo se cristalizó en una mezcla de Et_2O /hexano para dar el compuesto diana **1** (1,219 g, 76%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: TR (Método A) 6,14 min; [2M+H] 638,7.

Síntesis de ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-feniletinil)-benzoico (2)

Reactivo	PM	Equiv.	mg, ml	mmol
Ácido 4-etinil benzoico	146,15	1,0	146 mg	1,0
Compuesto 1	319,14	1,0	319 mg	1,0
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	703,91	0,03	21 mg	0,03
Cul	190,45	0,06	12 mg	0,06
(iPr) ₂ NH	101,19		0,6 ml	0,3
THF			1,2 ml	

5 El compuesto **2** se preparó usando el **Método General** para el acoplamiento de Sonogashira, pero sin PPh₃. Rendimiento: 355 mg. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional. LC-MS: TR (Método A) 6,05 min, [M+H]⁺ 338,6.

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-[4-(4-terc-butoxicarbonilamino-feniletinil)-benzoilamino]-3-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-butírico (3)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 2	337,38	1,0	355 mg	1,0
Fmoc-Metil DAP · HCl	390,87	1,0	390 mg	1,0
HATU	380,2	1,2	456 mg	1,2
DIEA	129,25	3,5	0,609 ml	3,5
DMF			1 ml	

10 El compuesto **3** se preparó usando el **Método General** para el acoplamiento de HATU. LC-MS: TR (Método A) 7,49 min, [M+H]⁺ 674,2. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-[4-(4-amino-feniletinil)-benzoilaminol]-3-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-butírico (4)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 3	673,77	1,0	-	1,0
HCl, solución 4,0 M en 1,4-dioxano			4 ml	
Dioxano			2 ml	

15 El compuesto **4** se preparó usando el **Método General** para la desprotección de Boc. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-[4-[4-(2-bromo-acetilamino)-feniletinil]-benzoilamino]-3-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-butírico (5)

20 A una suspensión del compuesto **5** (137 mg, 0,22 mmol) y DIEA (96 μ l, 0,55 mmol) en CHCl₃ (1 ml), enfrida en un baño de hielo/agua, se le añadió gota a gota cloruro de bromoacetilo (24 μ l, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó en un baño de hielo/agua durante 5 min. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se usó en la siguiente etapa. LC-MS: TR (Método A) 6,91 min, MH⁺ = 695,5.

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-[4-[4-(2-ciclopropilamino-acetilamino)-feniletinil]-benzoilamino]-3-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-butírico (6)

Se añadió ciclopropil amina (24 μ l, 0,35 mmol) a la mezcla de reacción del compuesto 6 y la mezcla resultante se

agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró *al vacío* para dar el compuesto diana 6 (133 mg, 90 %) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS: TR (Método A) 6,82 min, MH⁺ = 671,3.

5 **Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-(2-ciclopropilamino-acetilamino)-feniletinil]-benzamida (130-1)**

Reactivo	PM, d	Equiv.	mg, ml	mmol
Compuesto 6	670,77	1,0	133 mg	0,2
NH ₂ OH x HCl	69,49	6,0	92 mg	0,78
MeONa al 25 % en MeOH		12	0,6 ml	1,56
THF			2 ml	
MeOH			2 ml	

10 El compuesto **130-1** se preparó usando el **Método General para la formación de hidroxamato**. LC-MS: TR (Método A) 2,48 min, MH⁺ = 450,2. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa a escala preparativa (columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å, 30 x 100 mm, caudal: 20 ml/min, fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua, fase móvil B: TFA al 0,1 %/ACN, gradiente de elución de 15 % de B a 40 % de B durante 60 min, detección MS). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto diana **130-1** (3,7mg, 0,54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: TR (Método A) 3,08 min; [M+H] 449,9.

Compuesto	Escala (mmol) ¹	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%) ¹	Pureza (%) ²	[M+H]	Tiempo de retención (min) ²
130-1	1	3,7	0,54	95,0	449,9	3,08

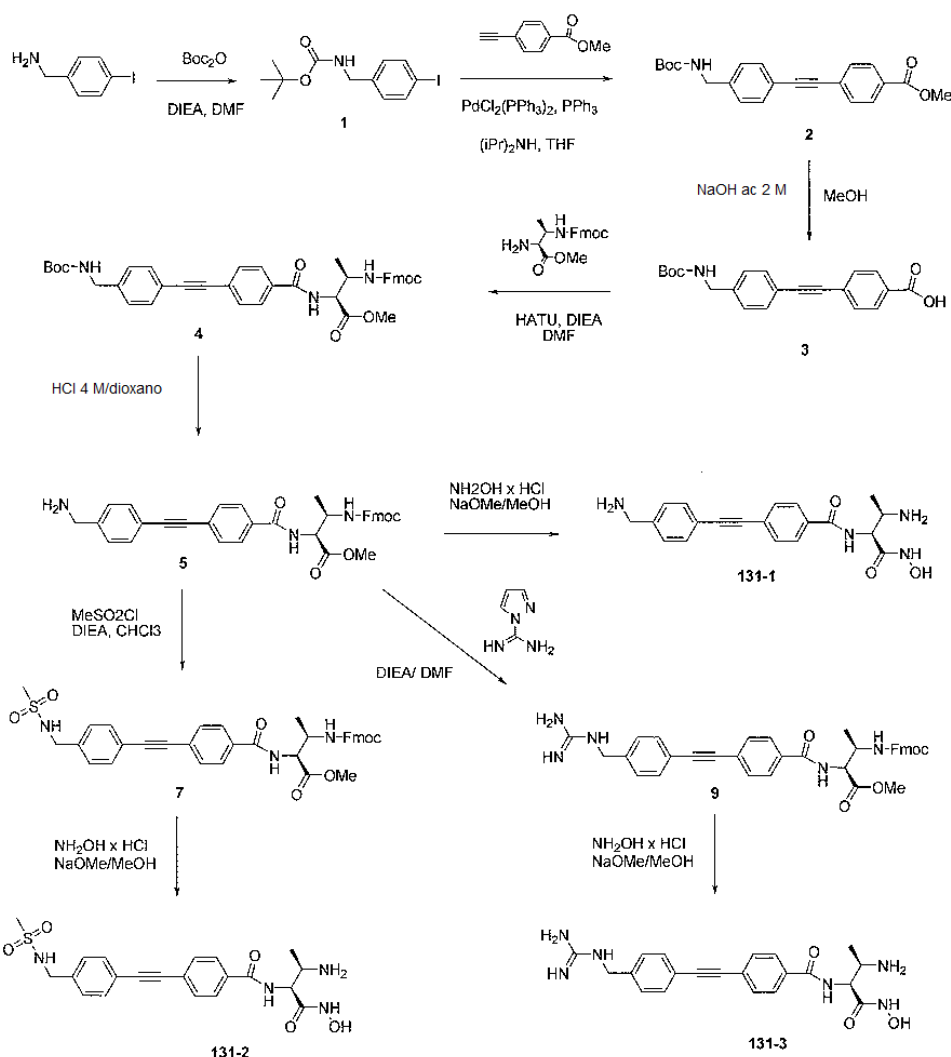
¹ Basado en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento.

² Usando el Método Analítico A de LC-MS.

15

Ejemplo 131 (Ejemplo de referencia)

N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-aminometil-feniletinil)-benzamida (131-1), N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-metanosulfonilamino-metil]-feniletinil]-benzamida (131-2) y N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-guanidinometil-feniletinil)-benzamida (131-3)



Síntesis de éster terc-butílico del ácido (4-yodo-bencil)-carbámico (1)

5 A una solución de 4-yodobencilamina (1,35 g, 5,0 mmol) y DIEA (0,96 ml, 5,5 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió Boc_2O (1,09 g, 5,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (125 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró *al vacío* para dar el compuesto diana 1 (1,635 g, 98%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: TR (Método A) 6,02 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 667,0. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de éster metílico del ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-feniletinil]-benzoico (2)

Reactivo	PM	Equiv.	mg, ml	mmol
4-Etinil benzoato de metilo	160,17	1,0	1635 mg	4,9
Compuesto 1	333,17	1,1	864 mg	5,4
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	703,91	0,03	104 mg	0,15
PPh_3	262,29	0,1	129 mg	0,49
CuI	190,45	0,06	56 mg	0,3
$(\text{iPr})_2\text{NH}$	101,19		3 ml	
THF			6 ml	

El compuesto **2** se preparó usando el **Método General** para el acoplamiento de Sonogashira. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional. LC-MS: TR (Método A) 5,92 min, [M+H] 366,2).

Síntesis de ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-feniletinil]-benzoico (3)

Reactivo	PM	Equiv.	mg, ml	mmol
Compuesto 2	365,43	1,0	1,79 g	4,91
NaOH ac. 2 N	160,17	6,0	15 ml	30
MeOH			100 ml	
THF			50 ml	

- 5 Todos los componentes se agitaron durante 16 h a temperatura ambiente. La mayor parte del disolvente se retiró *al vacío*. Al residuo se le añadió agua (100 ml). La solución acuosa se acidificó con H₂SO₄ ac. al 2% a pH = 2-3 y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El EtOAc se retiró *al vacío* para dar el compuesto deseado **3** (1,650 g, 96% basándose en el compuesto **1**) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: TR (Método A) 5,76 min; baja ionización.

10 **Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-[4-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-feniletinil]-benzoilamino]-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-butírico (4)**

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 3	351,41	1,0	235 mg	0,67
Fmoc-Metil DAP · HCl	390,87	1,0	200 mg	0,67
HATU	380,2	1,2	306 mg	0,8
DIEA	129,25	3,5	0,408 ml	2,35
DMF			1 ml	

El compuesto **4** se preparó usando el **Método General** para el acoplamiento de HATU. LC-MS: TR (Método A) 7,54 min, [M+H] 688,2). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

15 **Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-2-[4-(4-aminometil-feniletinil)-benzoilamino]-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-butírico (5)**

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 4	687,8	1,0	-	0,67
HCl, solución 4,0 M en 1,4-dioxano			15 ml	
Dioxano			5 ml	

El compuesto **5** se preparó usando el **Método General** para la desprotección de Boc. LC-MS: TR (Método A) 5,47 min, [M+H] 588,3. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

20 **Síntesis de N-((1 S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(4-aminometil-feniletinil)-benzamida (131-1)**

Reactivo	PM, d	Equiv.	mg, ml	mmol
Compuesto 5 HCl	624,14	1,0	137 mg	0,22
NH ₂ OH x HCl	69,49	6,0	92 mg	1,32
MeONa al 25 % en MeOH		12	0,63 ml	2,64
THF			2 ml	

Reactivo	PM, d	Equiv.	mg, ml	mmol
MeOH			2 ml	

El compuesto **131-1** se preparó usando el **Método General para la formación de hidroxamato**. LC-MS: TR (Método A) 2,17 min, MH^+ = 367,0.

5 **Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-2-14-[4-(metanosulfonilamino-metil)-feniletinil]-benzoilamino}-butírico (7)**

10 A una suspensión del compuesto **5** (137 mg, 0,22 mmol) y DIEA (77 μ l, 0,44 mmol) en $CHCl_3$ (0,5 ml), enfiada en un baño de hielo/agua, se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (22 μ l, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó en un baño de hielo/agua durante 5 min. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana **7** (141 mg, 97%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: TR (Método A) 6,37 min, $M+H^+$ = 666,4.

N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-[4-metanosulfonil-amino-metil]-feniletinil]-benzamida (131-2)

Reactivo	PM, d	Equiv.	mg, ml	mmol
Compuesto 7	665,77	1,0	141 mg	0,21
$NH_2OH \cdot x HCl$	69,49	6,0	92 mg	1,32
MeONa al 25 % en MeOH		12	0,63 ml	2,64
THF			2 ml	
MeOH			2 ml	

15 El compuesto **131-2** se preparó usando el **Método General para la formación de hidroxamato**. LC-MS: TR (Método A) 3,13 min, MH^+ = 445,3.

Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-2-[4-(4-guanidino-metil)-feniletinil]-benzoilamino-1-butírico (9)

20 A una suspensión del compuesto **5** (137 mg, 0,22 mmol) y DIEA (191 μ l, 1,1 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió 1H-pirazol-1-carboxamidina HCl (71 mg, 0,48 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto diana **9** (82 mg, 65%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: TR (Método A) 5,48 min, MH^+ = 630,3.

Síntesis de N-((1S,2R)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-(guanidinometil)-feniletinil]-benzamida (131-3)

Reactivo	PM, d	Equiv.	mg, ml	mmol
Compuesto 9	629,72	1,0	82 mg	0,13
$NH_2OH \cdot x HCl$	69,49	6,0	55 mg	0,78
MeONa al 25 % en MeOH		12	0,35 ml	1,56
THF			2 ml	
MeOH			2 ml	

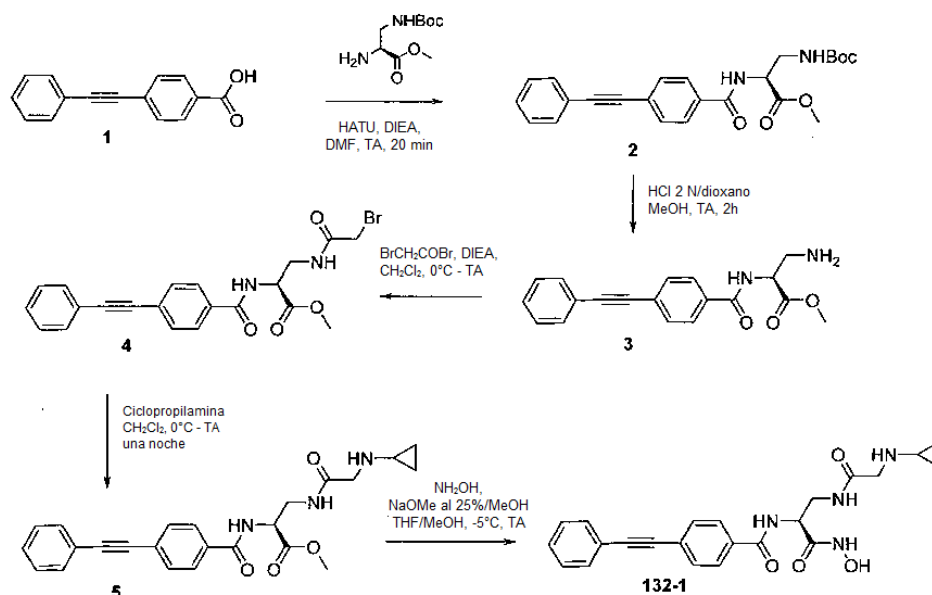
25 El compuesto **131-3** se preparó usando el **Método General para la formación de hidroxamato**. LC-MS: TR (Método A) 2,72 min, MH^+ = 409,2.

Los siguientes compuestos se fabricaron como se ha descrito anteriormente.

Compuesto n.º	Estructura	Tiempo de retención (min)	MH ⁺ (m/z)	Método de HPLC-MS
131-1		2,58	367,1	A
131-2		4,23	445,5	A
131-3		2,99	409,1	A

Ejemplo 132 (Ejemplo de referencia)

N-[(S)-2-(2-Ciclopropilamino-acetilamino)-1-hidroxicarbamoil-etil]-4-feniletinil-benzamida (132-1)



5

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-feniletinil-benzoilamino)-propiónico (2)

10 A la mezcla del compuesto 1 (210 mg, 0,94 mmol) e hidrocloreto de H-(S)-DAP(N'-Boc)-OMe (275 mg, 1,08 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (429 mg, 1,13 mmol) seguido de DIEA (491 µl, 2,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se diluyó con HCl ac. 0,1 M (50 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (60 ml) y salmuera (60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anh. y se evaporaron al vacío para dar el compuesto diana 2 (397 mg, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS [M+H] 424,0. El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-amino-2-(4-feniletinil-benzoilamino)-propiónico (3)

15 A la solución del compuesto 2 (397 mg, 0,94 mmol) en dioxano (2 ml) y MeOH (2 ml) se le añadió una solución de HCl 4 N en dioxano (4 ml, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Se controló que la reacción se había completado por LC-MS. Después de que se completara (en 2 h), el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en *i*-PrOH (10 ml) y se evaporó al vacío. El procedimiento mencionado anteriormente se repitió
20 dos veces para proporcionar la sal hidrocloreto del producto diana 3 (337 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS [M+H] 323,7.

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-(2-bromo-acetilamino)-2-(4-feniletinil-benzoilamino)-propiónico (4)

A la mezcla del hidrocloreto del compuesto 3 (337 mg, 0,94 mmol) y DIEA (410 μ l, 2,35 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) se le añadió bromuro de bromoacetilo (82 μ l, 0,94 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. El CH_2Cl_2 se evaporó *al vacío*. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se evaporó *al vacío*. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando MeOH al 5 %/ CH_2Cl_2 como gradiente para dar el producto diana 4 (270 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 445,9.

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-(2-ciclopropilamino-acetilamino)-2-(4-feniletinil-benzoilamino)-propiónico (5)

A una solución del compuesto 4 (67 mg, 0,15 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió ciclopropilamina (36 μ l, 0,53 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 10 min y después la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de que se completara, el disolvente se retiró *al vacío*. El residuo se diluyó con agua (40 ml), se acidificó con HCl 1 N a pH 4 y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se evaporaron *al vacío* para proporcionar el producto diana 5 (63 mg, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. LC-MS [M+H] 420,9.

Síntesis de N-[(S)-2-(2-ciclopropilamino-acetilamino)-1-hidroxicarbamoil-etil]-4-feniletinil-benzamida (132-1)

A una suspensión agitada del compuesto 5 (63 mg, 0,15 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (83 mg, 1,2 mmol) en MeOH (anh, 2 ml) y THF (anh, 0,8 ml) se le añadió gota a gota NaOMe al 25 %/MeOH (343 μ l, 1,5 mmol) a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 5 min más. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente. Se controló que la reacción se había completado por LC-MS. Después de que se completara (en 20 min), la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N en MeOH a pH~5 a baja temperatura y se evaporó *al vacío*. El residuo se disolvió en DMSO (400 μ l) y se sometió a purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 8 % de B a 60 % de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato del producto diana 132-1 (32,4 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 421,1.

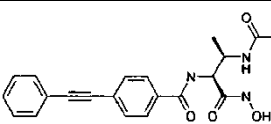
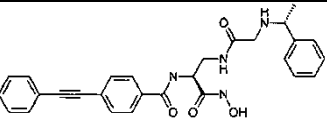
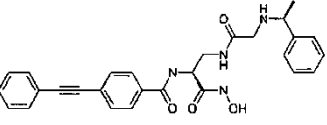
Compuesto	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)**
132-1	0,15	32,4	40,5	97,9	421,1	5,63

* - Basándose en la cantidad de compuesto 4

** - Método B de HPLC-MS

30

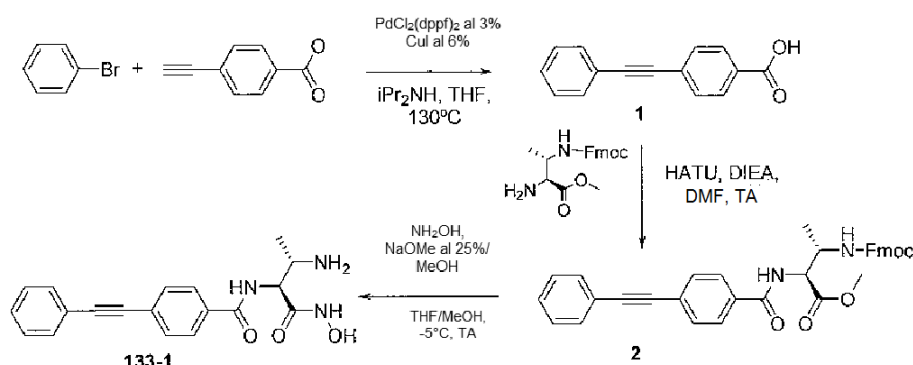
Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente usando (S)-DAP(N'-Boc)-OMe x HCl o (S)-Me-DAP(N'-Boc)-OMe x HCl y la amina apropiada.

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
132-2		435,1	4,04	A
132-3		485,1	6,55	B
132-4		485,1	4,49	A

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
132-5		499,1	4,60	A
132-6		499,1	4,61	A

Ejemplo 133**N-((1S,2S)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-feniletinil-benzamida (133-1)**

(Ejemplo de referencia)



5

Síntesis de ácido 4-feniletinil-benzoico (1)

El ácido 4-etinil-benzoico (146 mg, 1,0 mmol), bromobenceno (116 µl, 1,1 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (24,5 mg, 0,03 mmol), yoduro de cobre (I) (11 mg, 0,06 mmol) y diisopropilamina (7,0 ml, 2,3 mmol) se disolvieron en THF (2 ml) y se cerraron herméticamente en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó rápidamente durante 1 min y se puso en el reactor de microondas a 130 °C durante 15 min. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (40 ml). Después de mezclar y ajustar a pH ~5 con HCl 3 M, la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se lavó con HCl 0,3 M (20 ml x 2) y salmuera (30 ml). La filtración de la solución de color pardo a través de anh Na₂SO₄ y la evaporación de los disolventes proporcionaron el producto diana en bruto, que se purificó mediante purificación por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 30 % de B a 70 % de B en 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el ACN se concentró al vacío. El producto se extrajo con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anh. y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto diana 2 (160 mg, 72%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H]⁺ 223,3.

20 Síntesis de éster metílico del ácido (2S,3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2-(4-feniletinil-benzoilamino)-butírico (2)

Reactivo	PM	Equiv.	g/ml	mmol
Compuesto 1	222,25	1,0	53 mg	0,24
H-(Alo)-Me-DAP-(N'-Fmoc)-OMe x	390,86	1,2	113 mg	0,29
HCl*	380,23	1,2	110 mg	0,29
HATU	129,24	3	125 µl	0,72
DIEA			1,5 ml	

Reactivo	PM	Equiv.	g/ml	mmol
DMF				
* - el aminoácido se sintetizó de acuerdo con el Esquema 2				

El compuesto **2** se preparó por reacción con H-(Alo)-Me-DAP-(N'-Fmoc)-OMe x HCl de acuerdo con el **Método General para el acoplamiento de HATU** con rendimiento cuantitativo. LC-MS [M+H] 559,5 (C₃₅H₃₀N₂O₅+H, requiere 559,64). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

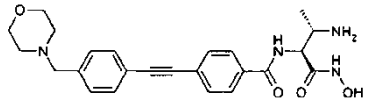
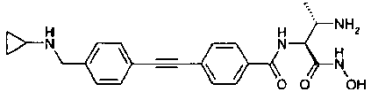
5 Síntesis de N-((1S,2S)-2-amino-1-hidroxicarbamoil-propil)-4-feniletinil-benzamida (133-1)

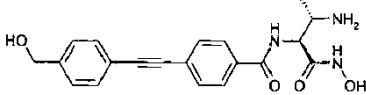
Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 2	558,64	1,0	134 mg	0,24
NH ₂ OH x HCl	69,49	10	167 mg	2,40
NaOMe al 25 %/MeOH		12	658 µl	2,88
MeOH			3 ml	
THF			1,2 ml	

10 El compuesto **133-1** se preparó siguiendo el **Método General para la formación de hidroxamato, anhidro**. El compuesto en bruto se purificó por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 15 % de B a 40 % de B durante 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto diana **133-1** (21,1 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: [M+H] 338,3.

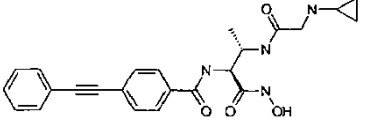
Compuesto	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
133-1	0,24	21,1 mg	23,4	98,6	338,3	5,62
* - Basándose en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento						
** - Método B de HPLC-MS						

15 Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente partiendo del ácido carboxílico apropiado.

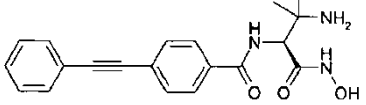
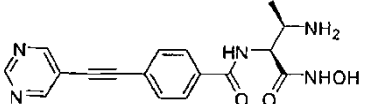
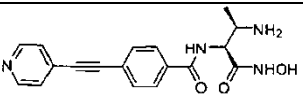
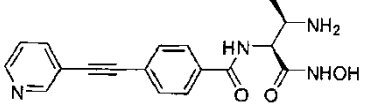
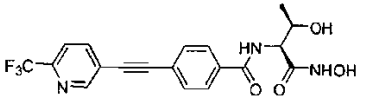
Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
133-2	(Ejemplo de referencia) 	437,1	2,88	B
133-3	(Ejemplo de referencia) 	407,1	3,24	B

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
133-4	(Ejemplo de referencia) 	368,3	3,41	B

El siguiente compuesto se sintetizó como se ha descrito para la síntesis del compuesto **132-1** en el **Ejemplo 132** usando H-(Alo)-Me-DAP-(N'-Fmoc)-OMe x HCl y desprotección de Fmoc (piperidina al 20 % en EtOAc).

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	HPLC-MS
133-5	(Ejemplo de referencia) 	453,1	5,89	B

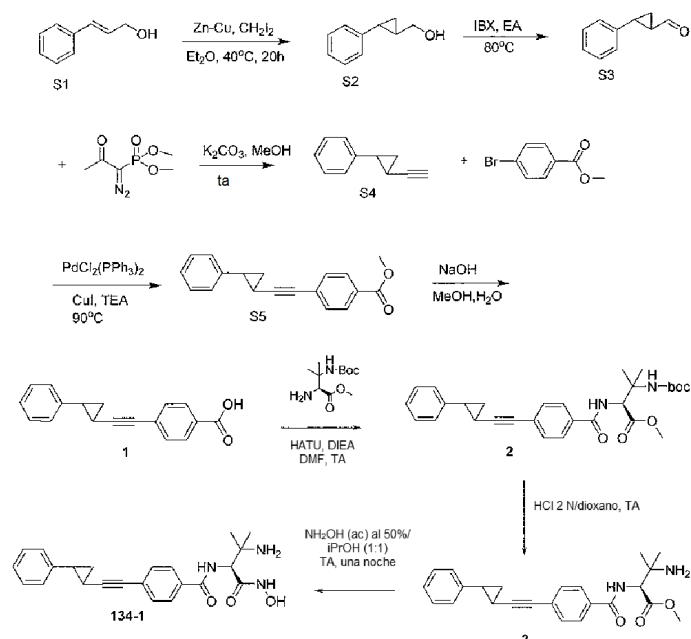
- 5 Cada uno de los siguientes compuestos se sintetizó como se ha descrito anteriormente partiendo del ácido carboxílico apropiado.

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
133-6		352,3	5,68	B
133-7	 (Ejemplo de referencia)	339		
133-8	 (Ejemplo de referencia)	338		
133-9	 (Ejemplo de referencia)	338		
133-10	(Ejemplo de referencia) 	408,1		

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
133-11 (Ejemplo de referencia)		423,1		
133-12 (Ejemplo de referencia)		355,1		
133-13	(Ejemplo de referencia)	340,1		
131-14	(Ejemplo de referencia)			
	(Ejemplo de referencia)	353,1		
131-15		354,1		
(Ejemplo de referencia)				

Ejemplo 134

N-((S)-2-Amino-1-hidroxicarbamoil-2-metil-propil)-4-(2-fenil-ciclopropiletinil)-benzamida (134-1)



(2-fenilciclopropil)metanol (S2)

Se añadieron gota a gota 3,5 g de Me₃SiCl (32 mmol) a la mezcla de 53 g de polvo de Zn/Cu y 50 ml de Et₂O con agitación en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 10 min y se añadió la solución de 1,6 ml de CH₂l₂ y 10 mol de Et₂O. La mezcla se calentó a reflujo y se añadió gota a gota la solución de 26,7 ml de CH₂l₂ (320 mmol), 21,5 g de ACHL025-1 (160 mmol) y 160 ml de Et₂O a la temperatura de reflujo. Después de la adición, se añadió la solución de 13,6 ml de CH₂l₂ (160 mmol) y 30 ml de Et₂O. La mezcla de reacción se agitó durante 15 h. Después de que se produjera la reacción, se añadieron 300 ml de NH₄Cl sat. y la mezcla se filtró. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl sat. y salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 9,7 g de **ACHL025-2** (41 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 0,91-0,99 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 7,07-7,28 (m, 5H).

2-fenilciclopropanocarbaldéido (S3)

Se añadieron 18,7 g de IBX (66,9 mmol, 3,0 equiv.) a la solución de 3,3 g de ACHL025-2 (22,3 mmol) en 60 ml de AE. La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. El análisis por TLC mostró que el material se había consumido completamente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 3,5 g de **ACHL025-3** en bruto. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ ppm, 1,53-1,56 (m, 1H), 1,66-1,71 (m, 1H), 2,08-2,10 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 1H), 7,16-7,29 (m, 5H), 9,07(s, 1H).

(2-etinilciclopropil)benzeno (S4)

A una solución de diazofosfonato (9,56 g, 50 mmol) y ACHL015-3 (8 g, 54,8 mmol, 1,1 equiv.) en MeOH (200 ml) se le añadió K₂CO₃ (13,8 g, 100 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a ta. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE = 50/0-50/1) para dar 4,1 g de ACHL025-4 (57% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ ppm, 1,23 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,79 (s, 1H), 7,10-7,26 (m, 5H)

4-((2-Fenilciclopropil)etnil)benzoato de metilo (S5)

A una solución de 4,1 g de ACHL025-4 (28,9 mmol) y 6,2 g de 4-bromobenzoato de metilo (28,9 mmol) en 100 ml de TEA se le añadieron 2 g de PdC₂(PPh₃) (2,89 mmol) y 0,55 g de CuI (2,89 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EP/AE = 100/0-100-1) para dar 3,4 g de **(S5)** (42% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm, 1,40-1,47 (m, 2H), 1,72-1,74 (m, 1H), 2,39-2,42 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 7,13-7,32 (m, 5H), 7,45-7,47 (d, J=8 Hz, 2H), 7,96-7,98 (d, J=8 Hz, 2H).

4-((2-Fenilciclopropil)etnil)benzoato de metilo (1)

A una solución de 4,1 g de ACHL025-5 (14,8 mmol) en 30 ml de MeOH y 20 ml de agua se le añadieron 6 g de NaOH. La mezcla se agitó a ta durante 4 h. Se añadieron 200 ml de agua y la mezcla se ajustó a pH = 4 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con AE y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró para dar 3,3 g de **ACHL025** (85 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ ppm, 1,43 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 7,17-7,31 (m, 5H), 7,50-7,52 (d, J=8 Hz, 2H), 7,90-7,92 (d, J=8 Hz, 2H), 13,10 (s, 1H)

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-2-[4-(2-fenil-ciclopropiletinil)-benzoilamino]-butírico (2)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 1	262,3	1,0	150 mg	0,57
H-(S)-diMe-DAP-(N'-Boc)-OMe	246,3	1,15	162 mg	0,66
HATU	380,23	1,2	259 mg	0,68
DIEA	129,24	3	298 µl	1,71
DMF			3 ml	

El compuesto **2** se preparó por acoplamiento con H-(S)-diMe-DAP-(N'-Boc)-OMe de acuerdo con el **Método General para el acoplamiento de HATU** con rendimiento cuantitativo. LC-MS [M+H] 492,0 (C₂₉H₃₄N₂O₅+H, requiere 491,60). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de éster metílico del ácido (S)-3-amino-3-metil-2-[4-(2-fenil-ciclopropiletinil)-benzoilamino]-butírico (3)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 2	490,6	1,0	280 mg	0,57
HCl 4 N/dioxano		14,0	2 ml	8,0
dioxano			2 ml	

- 5 El compuesto **3** se preparó usando el **Método General para desprotección con Boc** con rendimiento cuantitativo. LC-MS [M+H] 392,0 (C₂₄H₂₆N₂O₃+H, requiere 391,49). El compuesto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

Síntesis de N-((S)-2-amino-1-hidroxicarbamoil-2-metil-propil)-4-(2-fenil-ciclopropiletinil)-benzamida (134-1)

Reactivo	PM	Equiv.	mg/ml	mmol
Compuesto 3 x HCl	426,94	1,0	243 mg	0,57
NH ₂ OH ac. al 50 %	33	57,5	2 ml	32,8
<i>i</i> -PrOH			2 ml	

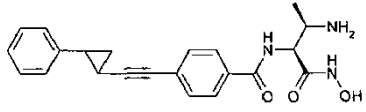
- 10 El compuesto **134-1** se preparó siguiendo el **Método General para la formación de hidroxamato, acuoso**. El compuesto en bruto se purificó por HPLC. [Columna Phenomenex Gemini C-18, 110 Å (30 x 100 mm); caudal = 20 ml/min; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1%; gradiente de elución de 15 % de B a 60% de B durante 60 min, detección 254 nm]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto diana **134-1** (63,2 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: [M+H] 392,3.

Compuesto	Escala (mmol)*	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)*	Pureza (%)	[M+H]	Tiempo de retención (min)*
134-1	0,57	63,2	22,0	98,8	392,3	6,45

* - Basándose en la cantidad de ácido carboxílico usada en la reacción de acoplamiento
 ** - Método B de HPLC-MS

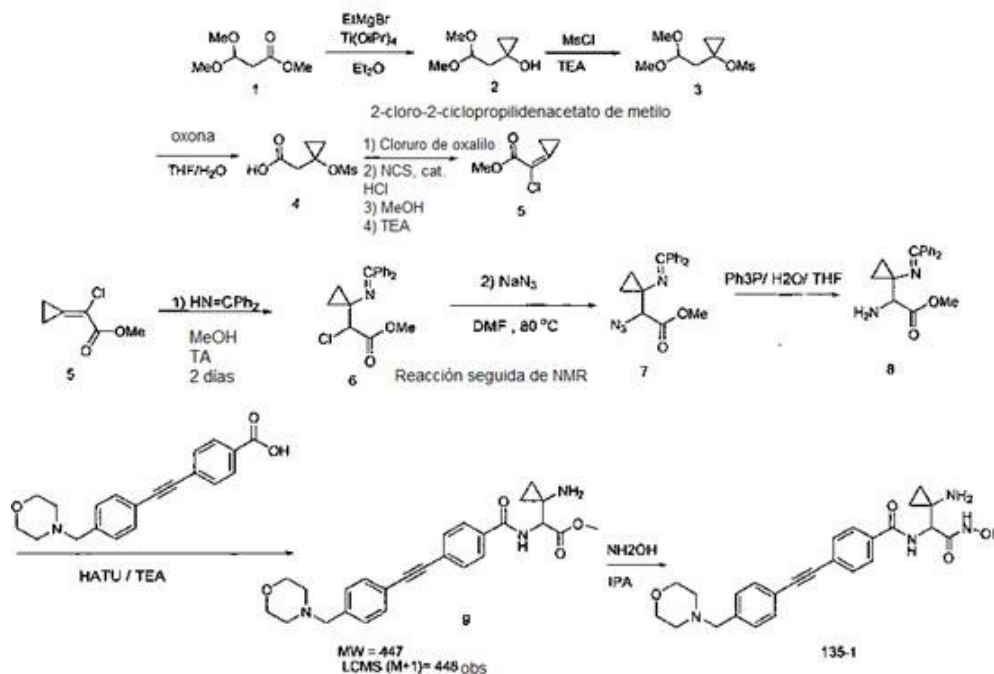
15

El siguiente compuesto se sintetizó como se ha descrito anteriormente usando H-(S)-Me-DAP-(N'-Boc)-OMe.

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)	Tiempo de retención (min)	Método de HPLC-MS
134-2	(Ejemplo de referencia) 	378,3	6,24	B

Ejemplo 135 (Ejemplo de referencia)

Síntesis de N-(1-(1-aminociclopropil)-2-(hidroxiamino)-2-oxoetil)-4-((4-(morfolinometil)fenil)etnil)benzamida (135-1)



5 Síntesis de 1-(2,2-dimetoxietil)ciclopropanol (2)

Una solución de 3,3-dimetoxipropanoato de metilo (28,2 g, 190 mmol) en un matraz de tres bocas equipado con un agitador de hélice se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después, se añadió lentamente el Ti(OiPr)₄ (11,3 ml, 38,1 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 10 min a 0 °C. Después, a esta solución enfriada con agitación vigorosa se le añadió la solución de EtMgBr (158 ml, 475 mmol) mediante una bomba de jeringa a ~3 ml/min. Después de que se completara la adición, se dejó calentar lentamente la solución a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h más. Después, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente agua desionizada (45 ml) con agitación vigorosa. Después de agitar durante 20 min a 0 °C, la mezcla se filtró al vacío a través de una capa de MgSO₄ anhidro. La solución incolora transparente se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/Hex) para proporcionar el producto deseado (2) en forma de un aceite incoloro transparente (8,60 g, 31 %). ¹H RMN (DMSO) δ 5,04 (s, 1H), 4,62 (t, J = 5,3, 1H), 3,22 (s, 6H), 1,69 (d, J = 5,3, 2H), 0,50 (dd, J = 4,9, 6,9, 2H), 0,37 (dd, J = 4,2, 6,2, 2H).

Síntesis de mesilato de 1-(2,2-dimetoxietil)ciclopropilo (3)

A una solución del compuesto 2 (8,60 g, 58,9 mmol) en CH₂Cl₂ se le secuencialmente añadió TEA (12,6 ml, 124 mmol). Después, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (8,09 g, 70,65 mmol). Después de que se completara la adición, la solución se agitó a 0 °C durante 10 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Después, la solución se lavó con NaHSO₄ acuoso (1,0 N, 2 x 100 ml), NaHCO₃ acuoso (sat., 2 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. Se aisló el producto deseado, (3) en forma de un aceite incoloro transparente (13,62 g).

Síntesis de ácido 2-(1-(metilsulfonilo)ciclopropil)acético (4)

El compuesto 3 (13,62 g, 60,8 mmol) se disolvió en THF (150 ml) y agua (50 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución enfriada se le añadió Oxone® (54,07 g, 88 mmol) en porciones. Después de que se completara la adición, la suspensión se dejó en agitación a 0 °C durante 10 min y después se calentó a temperatura ambiente. Después de 8 h a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con H₂O desionizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto (4) se aisló en forma de un aceite pegajoso incoloro (8,4 g).

Síntesis de 2-cloro-2-ciclopropilidenoacetato de metilo (5)

El compuesto 4 (4 g, 20,6 mmol) se disolvió en DCE anhidro (100 ml) en una atmósfera de N₂ y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió lentamente cloruro de tionilo (1,8 ml, 30 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 30 min.

A temperatura ambiente, se añadieron NCS (3,32 g, 25 mmol) y 4 gotas de HCl concentrado y la solución se calentó a reflujo durante 8 h. Se añadió MeOH (50 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a ta durante 3 h, seguido de TEA (10 ml. 100 mmol), y la agitación se continuó durante 1h más. El disolvente se retiró a presión reducida, se añadió agua (100 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄) y se purificó por cromatografía ultrarrápida (AE al 0-15 % en Hex) para dar 1,2 g de 2-cloro-2-ciclopropilidenoacetato de metilo **5**. H¹ RMN (DMSO-d₆) 1,5 (t, 2H), 1,73 (t, 2H) 3,73 (s, 3H)

Síntesis de 2-cloro-2-(1-(difenilmetilenoamino)ciclopropil)acetato de metilo (**6**)

A difenil imina (2,05 g, 11,37 mmol) en metanol (35 ml) se le añadió el producto de cloruro **5** (1,39 g, 9,48 mmol) en metanol seco (14 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró para dar 3,39 g de **6**: 1H RMN (CDC13) 0,70-0,9 (m, 3H), 1,20-1,24 (m, 1H) 3,62(s,3H), 4,29, (s, 1H), 7,23-7,58 (m, 10H).

Síntesis de 2-azido-2-(1-(difenilmetilenoamino)ciclopropil)acetato de metilo (**7**)

El producto de cloruro **6** (3,24 g, 99 mmol) se redisolvió en DMF seca (25 ml), se añadió NaN₃ (1,3 g, 200 mmol) y se calentó a 85 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se añadieron 5 ml de agua. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar 2,8 g de **7**. LCMS (M+1) 335, Fórmula Química: C₁₉H₁₈N₄O₂ MW: 334,37.

Síntesis de 2-amino-2-(1-(difenilmetilenoamino)ciclopropil)acetato de metilo (**8**)

El compuesto **7** (480 mg, 1,43 mmol) y PPh₃ (278 mg, 1,06 mmol) en THF (5 ml) y agua (1 ml) se agitaron durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se añadieron 5 ml de agua. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar **8** en bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de 2-(4-(ciclopropilbuta-1,3-diinil)benzamido)-2-(1-hidroxiciclopropil)acetato de metilo (**9**)

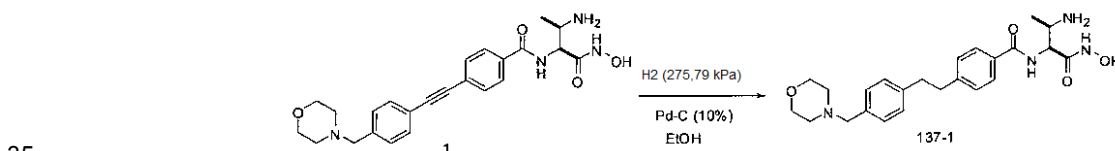
Una solución del compuesto ácido 4-((4-(morfolinometil)fenil) etinil)benzoico (100 mg, 0,31 mmol), HATU (120 mg, 0,31 mmol) y DIEA (0,5 ml, exceso) en CH₃CN (15 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición del compuesto **8** (408 mg, 1,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se concentró, seguido de dilución con agua (10 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar producto en bruto **9**, 160 mg de 2-(1-aminociclopropil)-2-(4-((4-(morfolinometil)fenil)etinil) benzamido)acetato de metilo. LC-MS (M+1) 448; Fórmula Química: C₂₆H₂₉N₃O₄; PM: 447,53.

Síntesis de N-(1-(1-aminociclopropil)-2-(hidroxiamino)-2-oxoetil)-4((4-(morfolinometil)fenil)etinil)benzamida (**135-1**)

Se añadió hidroxilamina ac. (2 ml, ac. al 50 %) a una solución agitada del éster **9** (0,16g, 0,35 mmol) en isopropanol (15 ml) y se agitó durante 18 h. El exceso de disolvente se retiró y el producto se purificó en una HPLC de fase inversa para dar el compuesto (**135-1**) (6 mg). LC-MS (M+1) 449; Fórmula Química: C₂₅H₂₈N₄O₄; PM: 448,51.

Ejemplo 136 (Ejemplo de referencia)

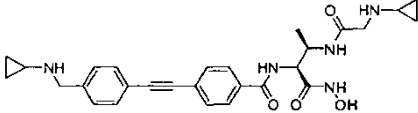
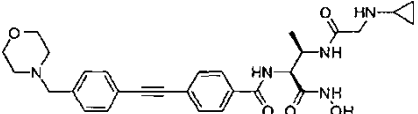
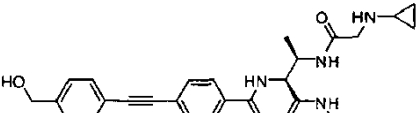
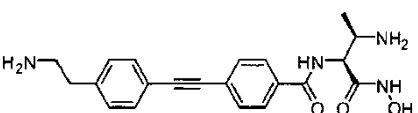
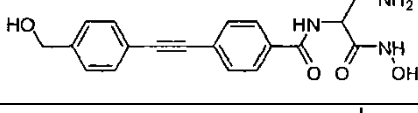
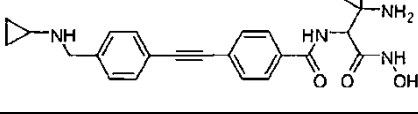
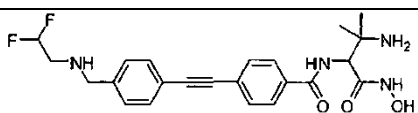
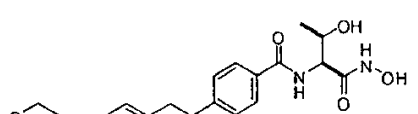
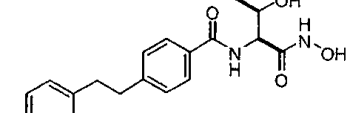
N-((2S,3R)-3-amino-1-(hidroxiamino)-1-oxobutan-2-il)-4-(4-(morfolinometil)fenetil)benzamida (**137-1**)

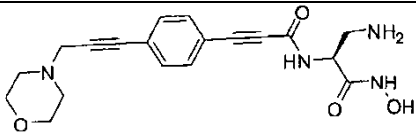
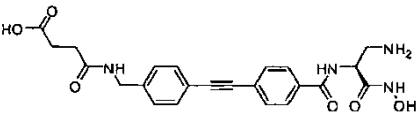
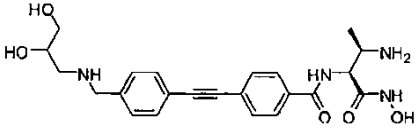
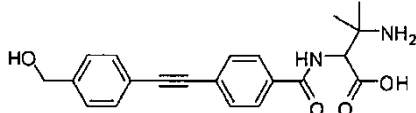
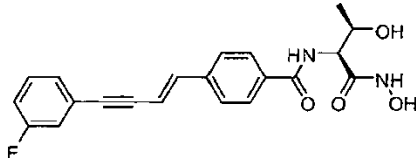
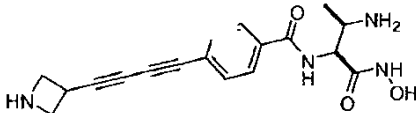
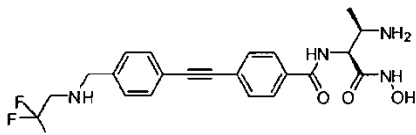
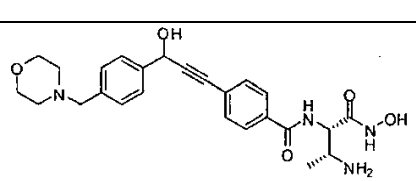
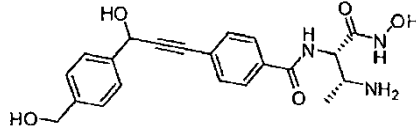


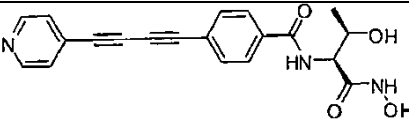
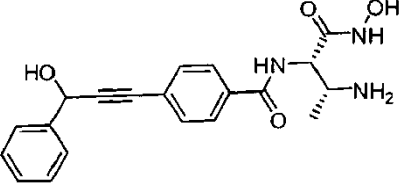
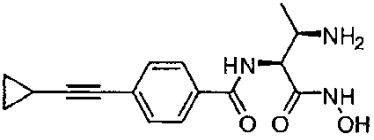
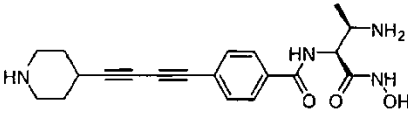
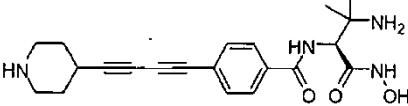
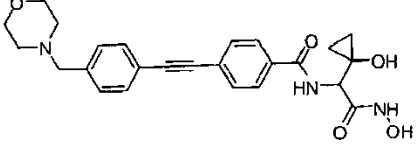
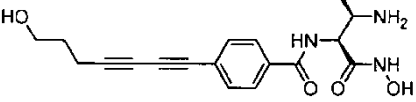
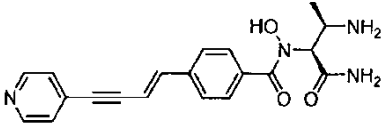
El compuesto **1** (200 mg, 0,45 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) seguido de la adición de Pd/C (10 % en peso, 46 mg). La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación (aparato Parr, 317,16 kPa (46 psi)) a temperatura ambiente durante 15 min. El catalizador se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto diana **136** (184 mg) en forma de un aceite incoloro. LC-MS [M+H] 441,0 (C₁₀H₂₀N₂O₄ +H, requiere 440,24).

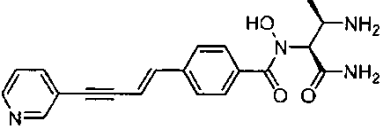
Ejemplo 137

Los siguientes compuestos se fabricaron de acuerdo con los procedimientos sintéticos anteriores.

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)
137-1	(Ejemplo de referencia) 	383,4
137-2	(Ejemplo de referencia) 	534,6
137-3	(Ejemplo de referencia) 	465,5
137-4	(Ejemplo de referencia) 	381,4
137-5		382,4
137-6		421,5
137-7		445,5
137-8	(Ejemplo de referencia) 	442,5
137-9	 (Ejemplo de referencia)	358,4

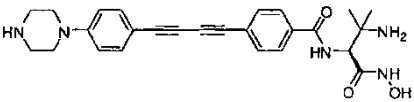
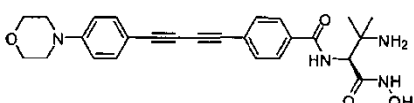
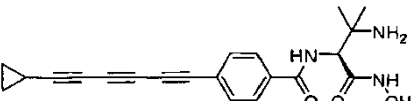
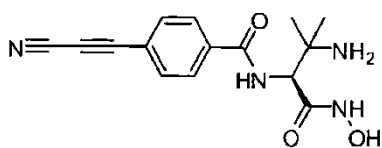
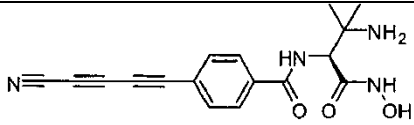
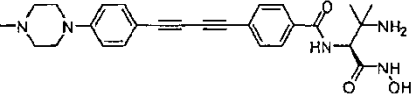
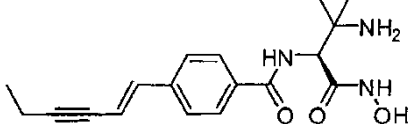
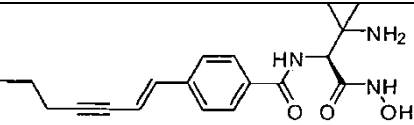
Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)
137-10	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	370,4
137-11	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	452,4
137-12	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	365,4
137-13		441,5
137-14	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	383,4
137-15	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	341,4
137-16	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	449,4
137-17	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	467,5
137-18	<p>(Ejemplo de referencia) de</p> 	398,4

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)
137-19	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	364,4
137-20	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	368,4
137-21	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	302,3
137-22	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	369,4
137-23		383,5
137-24	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	450,5
137-25	 <p>(Ejemplo de referencia)</p>	344,4
137-26	<p>(Ejemplo de referencia)</p> 	364,4

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)
137-27	(Ejemplo de referencia) 	364,4

Ejemplo 138

Los siguientes compuestos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos sintéticos anteriores.

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)
138-1		460,5
138-2		461,6
138-3		363,4
138-4		300,3
138-5		324,3
138-6		473,6
138-7		329,4
138-8		343,3

Compuesto n.º	Estructura	MH ⁺ (m/z)
138-9	<p>(Ejemplo de referencia)</p>	338,4
138-10		344,4
138-11	<p>(Ejemplo de referencia)</p>	437,5
138-12	<p>(Ejemplo de referencia)</p>	437,5

Métodos Analíticos de LC-MS

5 Todos los espectros de LC-MS se adquirieron usando HPLC (Columna: Phenomenex, Onyx Monolithic C18, 4,6 x 50 mm. Caudal: 1,5 ml/min. Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua. Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) con un detector de MS de nebulización iónica (PE SCIEX API 365 LC/MS/MS), y detección UV/VIS (254 nm) (Shimadzu SPD-10A) con los siguientes gradientes:

Método A (método de 12 minutos): 5 % de B a 100 % de B durante 9,6 min.

Método B (Analítico 5-60): 5 % de B a 60% de B durante 9,1 min.

Método C (método de 6 minutos): 5 % de B a 100 % de B durante 4,6 min.

10 Método D (Analítico 5-35): 5 % de B a 35% de B durante 9,1 min.

Datos de RMN

Todos los espectros de RMN se recogieron en un Bruker 250 RMN (250 MHz) o Varian 400 (400 MHz), usando DMSO-*d*₆ o CDCl₃

Protocolos y Datos Biológicos

15 Exploraciones y cultivos bacterianos

Los aislados bacterianos se cultivaron a partir de reservas congeladas a -70°C mediante pases durante una noche a 35°C en aire ambiental en agar de Mueller-Hinton (Beckton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Los aislados clínicos ensayados se obtuvieron de varios hospitales diseminados geográficamente en los Estados Unidos y otros países (Focus Diagnostics, Herndon, Va y JMI, North Liberty, IA). Las cepas de control de calidad fueron de la American Type Culture Collection (ATCC, por sus siglas en inglés; Rockville, Md.). Las cepas del panel primario adicionales se generaron usando técnicas de biología molecular convencionales. La cepa AECO063 no expresa la principal bomba de eflujo multifármaco para *E. coli* y es elevadamente susceptible a muchos agentes antibacterianos. Las cepas de reemplazo de enzima diana (AECO061 - *E. coli*, AECO062 - *P. aeruginosa* y AECO065 - *A. baumannii*) poseen una copia genómica no funcional del gen *lpxC* de *E. coli* complementada con una secuencia portada en un plásmido de la especie indicada bajo el control del promotor nativo de *lpxC* de *E. coli* (cepa de *E. coli* de origen MG1655).

20

25

Pruebas de susceptibilidad

Se determinaron las concentraciones inhibitoras mínimas (CIM) mediante el método de microdilución en caldo de

5 acuerdo con las guías del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). En resumen, las suspensiones de organismos se ajustaron a un patrón de 0,5 McFarland para producir un inóculo final de entre 3×10^5 y 7×10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. Las diluciones de fármaco y los inóculos se prepararon en caldo Mueller-Hinton estéril con cationes ajustados (Beckton Dickinson). Se añadió un volumen de 100 µl de inóculo a pocillos que contenían 100 µl de caldo con diluciones de factor 2 de fármaco. Todas las bandejas de microdilución inoculadas se incubaron en aire ambiental a 35°C durante 18-24 horas. Después de la incubación, se registró como CIM la concentración de fármaco mínima que previno el crecimiento de manera visible (DO 600 nm < 0,05). El rendimiento del ensayo se controló mediante el uso de cepas de control de calidad de laboratorio y levofloxacin, un compuesto con un espectro de CIM definido, de acuerdo con las guías de CLSI. Típicamente, los compuestos de la presente invención tienen valores de CIM de 0,03 - 64 mic/ml. Para este fin, en la tabla 1 a continuación se muestran datos para determinados compuestos representativos.

Eficacia en un modelo de ratón de infección sistémica por *Pseudomonas aeruginosa* y *Eschericia coli*

15 Se infectó por vía intraperitoneal a ratones CD-1 macho que pesaban 22-26 g con 0,5 ml de una suspensión bacteriana de la cepa de *P. aeruginosa* ATCC27853 o *E. coli* ATCC25922 en caldo de infusión de sangre corazón (BHI, DIFCO, EE.UU.) más mucina al 5 % (Sigma, EE.UU.). El número de células bacterianas usadas fue aproximadamente 2 veces la dosis que podría matar al 90 % de los animales (DL₉₀, $6,5 \times 10^4$ UFC para *P. aeruginosa*, $4,5 \times 10^5$ UFC para *E. coli*). Una hora (1 h) después de la infección, se inyectó el compuesto de ensayo por vía intravenosa en dosis en el intervalo de 0,3 mg/kg a 50 mg/kg, diez ratones por grupo de dosificación. La supervivencia de los ratones se observó a diario durante 7 días, y se calculó la dosis de compuesto que dio como resultado una supervivencia del 50 % de los ratones (DE₅₀). El ejemplo 3 / 12a demostró una DE₅₀ < 20 mg/kg en el modelo de septicemia por *E. coli*.

Eficacia en el modelo de muslo neutropénico

25 Se hicieron neutropénicos los ratones antes de la infección con 2 dosis de ciclofosfamida, y después se les infectó por vía intramuscular en el muslo con 10^5 - 10^6 UFC de bacterias. Véase Gudmundsson S., Erlensdottir H., "Murine Thigh Infection Model" Handbook of Animal Models of Infection, M. A. Sande y O. Zak, Eds.; Londres: Academic Press, 1999, págs. 137-144. Se administraron antibióticos o solo vehículo como control negativo dos veces a las 2 h y 14 h después de la infección. A las 24 h después de la infección, se recogieron los muslos, se homogeneizaron y se emplacaron para medir el número de UFC supervivientes por muslo. También se recogieron los muslos de un subconjunto de animales 2 h después de la infección para registrar las UFC presentes justo antes del primer tratamiento con antibiótico (pre-tratamiento). La dosis estática, definida como la dosis necesaria para dar como resultado una carga de UFC a las 24 h que es idéntica a la medida a las 0 horas después de la infección, se calculó mediante métodos convencionales en Prism a partir de una curva de respuesta a la dosis

Tabla 1

Compuesto n.º	AECO 001	AECO 001 HSA AGP	AECO 063	APAE 001	APAE 006	APAE 006 + PMBN	AABA1060	ASAU001
62-6	C			D	B			D
62-7	C	C	B	D	B		C	D
62-10	B			D	A			D
62-8	C			D	C			D
62-11	B			D	A			D
62-9	C			D	B			D
62-4	B			D	B			D
62-5	B			D	C			D
48-5	D	D	D	D	D		D	D
47-5	D	D	D	D	C		D	D
46-4	C	C	B	C	A		D	D
41-5	D	D	C	C	A	A	D	D
43-7	D	D	C	C	A	A	D	D

ES 2 602 615 T3

Compuesto n.º	AECO 001	AECO 001 HSA AGP	AECO 063	APAE 001	APAE 006	APAE 006 + PMBN	AABA1060	ASAU001
42-7	C	C	C	C	A	A	C	D
60-5	C	D	C	D	C	B	D	D
115-2	A	B	A	A	A	A	B	D
115-3	A	A	A	B	A	A	B	D
66-5	A	B	A	B	A	A	B	D
67-9	B	C	A	C	A	A	D	D
67-7	A	B	A	B	A	A	B	D
67-8	A	B	A	B	A	A	B	D
65-6	C	D	B	C	B	A	C	D
64-7	B	C	A	B	A	A	C	D
59-8	C	D	C	D	C	C	D	D
67-5	A	B	A	B	A	A	C	D
68-6	A	B	A	B	A	A	C	D
66-6	A	B	A	C	A	A	C	D
30-12a	A	A	A	A	A	A	B	D
30-12b	B	C	A	B	A	A	C	D
30-11a	B	C	B	C	B	A	C	D
115-4	B	C	A	A	A	A	C	D
115-5	A	B	A	B	A	A	B	D
115-6	B	B	A	A	A	A	C	D
115-7	A	B	A	B	A	A	B	D
115-8	A	B	A	A	A	A	B	D
96-1	A	A	A	B	A	A	B	D
110-3	A	B	A	A	A	A	B	D
110-6	A	B	A	B	A	A	B	D
111-3	A	B	A	B	A	A	B	D
110-7	A	B	A	B	A	A	A	D
111-2	B	B	A	B	A	A	B	C
111-4	A	C	A	B	A	A	C	D
110-4	A	B	A	B	A	A	C	C
110-2	A	B	A	B	A	A	B	D
118-10	A	B	A	C	B	A	B	D
96-4	A	B	A	B	A	A	B	D
132-4	A	B	A	B	A	A	B	C

ES 2 602 615 T3

Compuesto n.º	AECO 001	AECO 001 HSA AGP	AECO 063	APAE 001	APAE 006	APAE 006 + PMBN	AABA1060	ASAU001
113-2	A	B	A	A	A	A	B	D
113-1	A	B	A	B	A	A	C	D
113-3	A	B	A	B	A	A	B	D
113-4	A	B	A	B	A	A	B	D
110-5	A	B	A	B	A	A	B	D
112-1	A	C	A	A	A	A	B	D
112-2	B	C	A	B	A	A	D	D
112-3	A	C	A	B	A	A	C	C
110-8	A	C	A	B	A	A	C	D
110-9	A	B	A	B	A	A	B	D
110-10	A	B	A	B	A	A	C	C
110-11	A	B	A	C	A	A	C	C
110-12	A	A	A	B	A	A	A	C
112-4	A	B	A	A	A	A	A	C
112-5	A	B	A	A	A	A	A	C
127-1	C	C	B	D	C	C	D	D
97-1	A	A	A	B	A	A	B	C
97-2	A	A	A	A	A	A	A	C
98-1	A	A	A	A	A	A	C	C
116-1	C	C	C	B	A	A	C	C
117-1	D	D	D	D	D	D	D	D
117-2	D	D	D	D	D	C	D	D
118-1	C	C	B	B	A	A	C	C
118-2	A	C	A	A	A	A	B	C
118-3	A	B	A	B	A	A	B	C
128-1	C	C	C	C	C	c	C	C
113-11	A	C	A	B	A	A	C	D
96-2	A	B	A	B	A	A	B	C
96-3	A	B	A	B	A	A	B	C
98-3	A	A	A	B	A	A	C	D
98-2	A	B	A	B	A	A	C	C
99-1	A	B	A	B	A	A	C	C
100-1	A	B	A	B	A	A	C	c
119-1	A	B	A	A	A	A	B	C

ES 2 602 615 T3

Compuesto n.º	AECO 001	AECO 001 HSA AGP	AECO 063	APAE 001	APAE 006	APAE 006 + PMBN	AABA1060	ASAU001
119-2	B	C	B	A	A	A	D	D
119-3	B	B	A	B	A	A	C	D
131-1	C	D	C	B	A	A	D	D
131-2	B	C	A	A	A	A	C	D
131-3	C	C	C	B	A	A	C	C
82-2	A	C	A	A	A	A	C	C
82-3	A	C	A	A	A	A	B	C
86-2	A	A	A	B	A	A	B	C
82-4	A	B	A	B	A	A	B	B
101-2	A	C	A	B	A	A	C	C
102-3	A	B	A	A	A	A	C	C
101-3	A	B	A	A	A	A	B	C
101-1	A	B	A	B	A	A	C	C
101-4	A	B	A	B	A	A	C	C
102-2	A	B	A	B	A	A	B	C
102-1	A	B	A	B	A	A	C	C
102-4	A	B	A	B	A	A	C	D
133-7	A	B	A	A	A	A	A	B
133-8	C	C	B	B	A	A	C	D
133-9	C	C	B	B	A	A	C	D
86-3	A	A	A	A	A	A	B	C
82-5	A	B	A	A	A	A	B	B
82-6	A	B	A	B	B	A	C	C
113-9	A	B	A	A	A	A	A	C
113-10	A	B	A	B	A	A	B	C
103-1	A	B	A	B	A	A	D	D
137-1	A	B	A	B	A	A	D	D
137-2	A	B	A	B	A	A	C	D
137-3	A	B	A	B	A	A	C	C
120-3	A	B	A	A	A	A	B	D
113-8	A	B	A	B	A	A	A	C
104-2	A	B	A	B	A	A	C	C
104-1	A	B	A	B	A	A	B	C
104-3	A	B	A	A	A	A	A	C

ES 2 602 615 T3

Compuesto n.º	AECO 001	AECO 001 HSA AGP	AECO 063	APAE 001	APAE 006	APAE 006 + PMBN	AABA1060	ASAU001
104-4	A	B	A	A	A	A	B	C
113-7	A	B	A	B	A	A	B	D
113-5	A	A	A	A	A	A	A	C
101-5	A	B	A	A	A	A	A	C
137-4	D	D	C	D	C	C	D	D
82-7	A	B	A	A	A	A	A	B
82-8	A	B	A	C	A	A	D	D
82-9	A	B	A	B	A	A	B	B
82-10	A	B	A	B	A	A	B	B
82-11	B	B	A	C	B	A	C	C
88-3	A	B	A	A	A	A	B	D
88-4	B	C	A	A	A	A	C	D
91-2	A	B	A	A	A	A	A	B
82-12	A	B	A	B	A	A	B	C
102-5	A	A	A	A	A	A	B	D
88-2	A	B	A	A	A	A	B	B
133-2	A	C	A	A	A	A	C	D
109-1	A	B	A	B	A	A	B	D
137-5	A	B	A	A	A	A	B	C
129-1	A	B	A	A	A	A	B	D
137-6	A	B	A	A	A	A	B	C
137-7	A	B	A	A	A	A	B	C
120-1	A	B	A	A	A	A	B	C
82-13	A	A	A	A	A	A	A	C
133-4	B	C	A	A	A	A	D	D
136-1	B	C	A	B	A	A	C	C
137-8	B	C	A	B	A	A	C	C
137-9	A	B	A	B	A	A	B	C
118-4	A	B	A	A	A	A	C	D
118-5	B	B	A	A	A	A	C	D
118-6	B	B	A	A	A	A	C	C
118-7	A	B	A	A	A	A	B	C
85-2	A	B	A	B	A	A	C	C
85-1	A	B	A	B	A	A	C	C

ES 2 602 615 T3

Compuesto n.º	AECO 001	AECO 001 HSA AGP	AECO 063	APAE 001	APAE 006	APAE 006 + PMBN	AABA1060	ASAU001
87-2	A	A	A	A	A	A	C	C
87-3	A	A	A	A	A	A	A	C
133-3	A	B	A	A	A	A	C	D
133-1	A	B	A	A	A	A	A	C
133-10	B	B	A	C	A	A	C	C
133-11	A	C	A	C	B	A	C	C
118-8	A	B	A	A	A	A	B	C
88-1	A	B	A	B	A	A	C	C
133-5	A	B	A	C	A	A	A	C
114-2	A	B	A	B	A	A	B	C
105-1	A	B	A	B	A	A	C	C
105-3	C	C	B	C	B	A	C	C
109-2	A	B	A	B	A	A	B	C
133-12	A	B	A	A	A	A	C	C
118-9	A	B	A	A	A	A	B	C
119-6	B	B	A	A	A	A	C	c
114-3	A	B	A	A	A	A	A	C
114-4	A	B	A	B	A	A	B	B
114-5	A	B	A	B	A	A	A	B
114-6	A	B	A	B	B	A	B	B
114-7	B	B	A	B	B	A	B	B
114-8	A	B	A	A	A	A	B	C
114-9	B	B	A	A	A	A	B	C
114-1	A	B	A	A	A	A	A	B
88-9	A	B	A	B	A	A	C	C
88-10	A	B	A	B	A	A	B	C
114-10	A	B	A	B	A	A	B	C
137-26	C	C	B	C	B	A	C	C
137-27	C	C	B	C	A	A	C	C
82-14	A	C	A	A	A	A	A	C
82-15	A	C	A	A	A	A	A	C
88-5	A	A	A	B	A	N/A	A	C
137-12	B	C	B	B	A	A	C	C
91-3	A	B	A	A	A	A	B	B

ES 2 602 615 T3

Compuesto n.º	AECO 001	AECO 001 HSA AGP	AECO 063	APAE 001	APAE 006	APAE 006 + PMBN	AABA1060	ASAU001
91-4	A	B	A	B	A	A	B	B
120-2	B	C	A	B	A	A	C	C
82-16	A	B	A	A	A	A	A	C
105-2	A	A	A	B	A	A	C	C
105-4	A	B	A	C	B	A	C	C
105-5	B	B	A	C	B	A	C	C
91-5	A	A	A	A	A	A	B	C
82-17	A	A	A	A	A	A	A	B
119-4	A	A	A	A	A	A	B	C
119-5	A	A	A	A	A	A	A	C
133-13	C	C	B	C	A	A	C	C
133-15	B	B	A	B	A	A	B	C
133-14	A	A	A	B	A	A	A	C
137-13	C	C	B	C	A	A	C	C
91-30	C	C	B	A	A	A	C	C
130-1	B	C	A	A	A	A	B	C
82-18	A	B	A	B	A	A	C	C
82-19	A	B	A	B	A	A	A	C
91-6	A	A	A	A	A	A	A	C
114-11	A	C	A	C	A	A	B	C
137-14	A	C	A	B	A	A	B	C
114-12	A	B	A	B	A	A	A	C
114-13	A	B	A	B	A	A	B	C
114-14	A	B	A	B	A	A	A	C
82-20	A	B	A	B	A	A	B	C
82-21	A	B	A	B	A	A	A	C
132-1	A	B	A	B	A	A	B	C
132-3	A	B	A	C	A	A	B	C
88-12	A	B	A	A	A	A	A	B
92-2	C	C	B	C	B	B	C	C
91-17	A	B	A	A	A	A	B	C
82-22	A	C	A	C	C	A	C	C
91-10	A	A	A	A	A	A	A	C
87-1	A	B	A	A	A	A	A	C

ES 2 602 615 T3

Compuesto n.º	AECO 001	AECO 001 HSA AGP	AECO 063	APAE 001	APAE 006	APAE 006 + PMBN	AABA1060	ASAU001
88-6	A	B	A	B	A	A	B	C
104-5	A	A	A	B	A	A	A	B
126-2	A	A	A	B	A	A	A	C
121-1	A	A	A	A	A	A	B	C
121-2	B	C	B	C	A	A	C	C
101-6	A	C	A	A	A	A	B	C
92-1	B	C	B	B	A	A	C	C
122-1	B	B	A	B	A	A	C	C
123-1	A	B	A	B	A	A	B	C
137-16	A	B	A	B	A	A	B	C
106-6	A	C	A	B	A	A	B	C
106-7	A	B	A	B	A	A	B	C
137-17	C	C	c	c	B	A	C	C
137-18	C	C	c	c	B	B	C	C
137-19	A	B	A	B	A	A	C	C
124-1	A	B	A	B	A	A	C	C
91-11	A	C	A	B	A	A	C	C
88-7	A	B	A	B	A	A	B	C
91-12	A	A	A	A	A	A	A	B
124-2	A	B	A	B	A	A	B	C
124-3	A	B	A	B	A	A	B	C
132-5	C	C	N/A	C	A	N/A	C	C
132-2	A	B	A	B	A	A	C	C
132-6	B	C	A	C	A	A	C	C
106-4	B	C	A	B	A	A	C	C
91-13	A	B	A	A	A	A	B	B
82-23	A	C	A	C	A	A	C	C
114-15	B	C	A	A	A	A	B	C
86-4	A	B	A	B	A	A	B	C
82-24	A	B	A	B	A	A	A	B
107-2	A	B	A	A	A	A	A	B
106-1	A	B	A	C	A	A	C	C
107-3	A	B	A	A	A	A	B	C
106-5	A	B	A	B	A	A	B	C

ES 2 602 615 T3

Compuesto n.º	AECO 001	AECO 001 HSA AGP	AECO 063	APAE 001	APAE 006	APAE 006 + PMBN	AABA1060	ASAU001
107-1	A	B	A	A	A	A	B	C
106-3	A	C	A	A	A	A	C	C
137-20	C	C	C	C	B	A	B	C
133-6	A	A	A	A	A	A	A	B
91-14	A	B	A	A	A	A	A	B
82-25	A	A	A	A	A	A	A	C
82-26	A	C	A	B	B	A	B	B
91-1	A	A	A	A	A	A	A	B
106-2	A	B	A	B	A	A	B	C
91-7	A	B	A	A	A	A	B	B
91-8	A	B	A	A	A	A	B	B
89-1	A	B	A	A	A	A	B	C
93-1	A	C	A	A	A	A	A	C
137-21	C	C	C	B	A	A	B	C
114-16	A	A	A	B	A	A	A	C
107-4	A	A	A	A	A	A	A	B
122-5	A	A	A	A	A	A	A	C
88-8	A	A	A	A	A	A	B	C
122-6	A	A	A	A	A	A	B	C
91-15	A	B	A	A	A	A	A	B
125-1	A	B	A	B	A	A	A	C
86-1	A	B	A	A	A	A	B	C
137-22	C	C	C	B	B	B	C	C
137-23	C	C	C	B	A	B	C	C
137-24	A	B	A	B	A	A	B	C
94-1	A	B	A	A	A	A	B	C
82-1	A	B	A	B	A	A	B	C
84-1	A	B	A	C	B	A	C	C
86-5	A	C	A	A	A	A	B	C
114-17	A	B	A	B	A	A	B	B
91-9	A	A	A	A	A	A	A	B
137-25	C	C	B	C	A	A	C	C
107-5	A	B	A	B	A	A	A	B
88-13	A	A	A	A	A	A	A	B

ES 2 602 615 T3

Compuesto n.º	AECO 001	AECO 001 HSA AGP	AECO 063	APAE 001	APAE 006	APAE 006 + PMBN	AABA1060	ASAU001
88-15	A	A	A	A	A	A	A	B
83-2	A	C	A	A	A	A	B	C
91-16	A	A	A	A	A	A	A	B
83-1	A	B	A	A	A	A	A	C
88-11	A	A	A	A	A	N/A	A	C
88-14	A	B	A	A	A	A	A	C
107-6	A	B	A	B	A	A	A	C
134-1	B	B	A	B	A	A	A	C
134-2	B	C	B	B	A	A	B	C
122-8	A	A	A	A	A	A	B	C
126-1	A	A	A	A	A	A	A	C
82-27	A	B	A	B	A	A	B	C
89-2	A	B	A	A	A	A	A	C
114-18	A	B	A	A	A	A	A	C
122-2	A	B	A	A	A	A	B	C
122-3	A	A	A	A	A	A	A	C
122-4	A	B	A	A	A	A	A	C
102-6	A	B	A	A	A	A	B	C
89-3	A	A	A	A	A	A	B	C
91-21	A	B	A	B	A	A	B	B
91-22	A	B	A	B	A	A	B	B
91-23	A	B	A	B	A	A	B	B
138-10	A	B	A	B	A	A	B	B
87-4	A	B	A	A	A	A	A	C
88-16	A	B	A	A	A	A	A	C
89-4	C	C	B	B	A	A	C	C
89-5	B	B	A	A	A	A	B	C
82-28	A	B	A	B	A	A	A	B
113-6	A	A	A	A	A	A	A	C
91-18	A	A	A	B	B	A	B	C
91-19	A	A	A	B	A	A	B	C
91-20	A	B	A	B	B	A	B	C
89-6	B	B	A	A	A	A	B	C
89-7	B	B	A	B	A	A	C	C

ES 2 602 615 T3

Compuesto n.º	AECO 001	AECO 001 HSA AGP	AECO 063	APAE 001	APAE 006	APAE 006 + PMBN	AABA1060	ASAU001
114-19	A	B	A	A	A	A	A	B
114-20	A	B	A	B	A	A	A	B
82-29	A	A	N/A	A	A	N/A	A	B
86-6	A	B	A	B	A	A	B	C
86-7	A	B	A	B	A	A	A	C
91-24	A	B	A	A	A	N/A	B	B
91-25	C	C	C	C	B	B	C	C
91-26	A	A	A	A	A	N/A	A	C
91-27	A	B	A	A	A	N/A	B	C
91-28	A	B	A	B	A	A	B	B
88-17	A	C	A	A	A	A	B	C
115-1	A	B	A	B	A	A	B	D
137-11	D	D	C	C	B	B	D	D
137-10	D	D	D	D	C	C	D	D

Clave de CIM

Las CIM de 2,0 µg/ml o menores = A

Las CIM de más de 2,0 µg/ml hasta 16,0 µg/ml = B

5 Las CIM de más de 16,0 µg hasta 64,0 µg = C

Las CIM de más de 64,0 µg = D

10 *AECO001 es ATCC25922, AECO063 es ATCC25922 que porta una mutación *acrAB*, APAE001 es ATCC27853, APAE006 es una cepa de *P. aeruginosa* en la que están inactivadas todas las bombas de eflujo, APAE006+PMBN indica CIM con la cepa indicada en presencia de 8 microgramos por mililitro de nonapéptido de polimixina B, AABA1060 es un aislado clínico de *Acinetobacter baumannii*, ASAU001 es una cepa de laboratorio de *S. aureus* (ATCC29213).

15 Tal como se muestra en la tabla 2 a continuación, se compararon las CIM en AECO001 para catorce pares de compuestos (n = 2 datos). Para cada par de compuestos, los compuestos fueron idénticos en su estructura a excepción del resto A. Más específicamente, A es -C(CH₃)₂NH₂ en un compuesto y A es -CHCH₃NH₂ en el otro compuesto. Tal como se muestra, para cada par de compuestos, el compuesto en donde A es -C(CH₃)₂NH₂ fue más potente.

Tabla 2

Compuesto n.º (A = -CHCH ₃ NH ₂)	Compuesto n.º (A = -C(CH ₃) ₂ NH ₂)	Relación de CIM en AECO001 [Comp (A = -CHCH ₃ NH ₂) / Comp (A = -C(CH ₃) ₂ NH ₂)]
91-2	91-12	5,6
91-3	91-14	3,3
82-16	82-25	1,6
91-7	91-1	7,2
88-3	88-8	5,1

Compuesto n.º (A = -CHCH ₃ NH ₂)	Compuesto n.º (A=-C(CH ₃) ₂ NH ₂)	Relación de CIM en AECO001 [Comp (A = -CHCH ₃ NH ₂) / Comp (A =-C(CH ₃) ₂ NH ₂)]
91-13	91-15	6,5
91-8	91-9	5,2
88-12	88-13	4,1
91-17	91-16	2,6
89-1	89-2	1,6
115-2	121-1	4,0
133-7	133-6	20,8
118-7	122-5	2,4
118-9	122-6	2,1

5 Tal como se muestra en la tabla 3 a continuación, se ensayaron tres pares de compuestos en el modelo de eficacia de muslo neutropénico. Para cada par de compuestos, los compuestos fueron idénticos en su estructura a excepción del resto A. Más específicamente, A es -C(CH₃)₂NH₂ en un compuesto y A es -C(CH₃)₂OH en el otro compuesto. Una relación >1 indica que el compuesto en donde A es -C(CH₃)₂NH₂ tuvo una menor dosis estática y por lo tanto es un compuesto más potente *in vivo*. Para los tres pares de compuestos, el compuesto en donde A es -C(CH₃)₂NH₂ tuvo una eficacia *in vivo* superior que la del compuesto en donde A es -C(CH₃)₂OH. Además, se calcularon las proporciones de las CIM de cada par de compuestos en la cepa infectante (ATCC43816). Una relación >1 indica que el compuesto en donde A es -C(CH₃)₂NH₂ tuvo una CIM menor y por lo tanto fue más potente en esta cepa. Cuando se normalizó la relación de potencias de muslos neutropénicos para reflejar las diferencias en las CIM, se observó que los compuestos en donde A es -C(CH₃)₂NH₂ siguen teniendo una actividad relativa superior respecto de los compuestos en donde A es -C(CH₃)₂OH, lo que demuestra que el grupo funcional -C(CH₃)₂NH₂ confiere propiedades ventajosas para la actividad antibacteriana *in vivo* que no puede predecirse fácilmente a partir de las CIM.

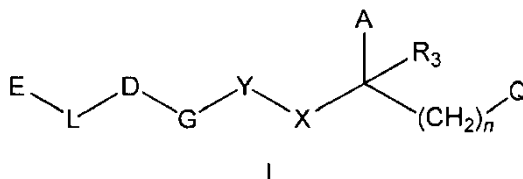
15 Tabla 3

Compuesto n.º (A=-C(CH ₃) ₂ NH ₂)	Compuesto n.º (A=-C(CH ₃) ₂ OH)	Relación de dosis estáticas en muslo	Relación de CIM en ATCC43816 [Comp (A = -CH(CH ₃) ₂ OH) / Comp (A = -C(CH ₃) ₂ NH ₂)]	Relación de dosis estática en muslo normalizada a la CIM
88-13	88-11	>7x	1,6	>4,4x
91-12	91-6	>3x	1,0	>3x
122-5	122-8	>2x	0,5	>4x

20 Debe entenderse que los compuestos orgánicos de acuerdo con la invención pueden mostrar el fenómeno de tautomería. Como las estructuras químicas dentro de esta memoria descriptiva solo pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, debe entenderse que la invención incluye cualquier forma tautomérica de la estructura representada.

REIVINDICACIONES

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



o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco del mismo,

5 en donde:

E se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) H,
- (2) alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir,
- (3) alquenilo C₂-C₆ sustituido o sin sustituir,
- 10 (4) alquinilo C₂-C₆ sustituido o sin sustituir,
- (5) cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- (6) arilo sustituido o sin sustituir,
- (7) heterociclilo sustituido o sin sustituir, y
- (8) heteroarilo sustituido o sin sustituir;

15 L está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir,
- (2) -(NR^{3L})₀₋₁-(CH₂)₀₋₄-NR^{3L}-(CH₂)₀₋₄-,
- (3) -(NR^{3L})₀₋₁-C(R^{1L},R^{2L})-NR^{3L}-C(R^{1L},R^{2L})-,
- (4) -C(R^{1L},R^{2L})-O-C(R^{1L},R^{2L})-,
- 20 (5) -(CH₂)₀₋₄-NR^{3L}-C(R^{1L},R^{2L})-CONH-(CH₂)₀₋₄-,
- (6) -CO-C(R^{1L},R^{2L})-NHCO-,
- (7) -CONR^{3L}-,
- (8) -NR^{3L}CO-,
- (9) -NR^{3L}-,
- 25 (10) -SO₂NR^{3L}-,
- (11) -NR^{3L}-C(=O)-NR^{3L}-,
- (12) cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- (13) arilo sustituido o sin sustituir,
- (14) heterociclilo sustituido o sin sustituir, y
- 30 (15) heteroarilo sustituido o sin sustituir,

en donde:

cada R^{1L}, R^{2L} y R^{3L} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) H,
- (b) alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir,

- (c) alquilo C₁-C₆ sustituido con arilo,
- (d) alquilo C₁-C₆ sustituido con heterociclilo, y
- (e) alquilo C₁-C₆ sustituido con heteroarilo,

5 o R^{1L} y R^{3L}, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, que tiene de 3 a 8 átomos de anillo, donde 1-2 átomos de anillo del anillo heterocíclico se seleccionan entre N, O y S;

D está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- (2) arilo sustituido o sin sustituir,
- 10 (3) heterociclilo sustituido o sin sustituir, y
- (4) heteroarilo sustituido o sin sustituir;

G se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) -(CH₂)₀₋₄-O-(CH₂)₀₋₄-,
- (2) -(CH₂)₀₋₄-S-(CH₂)₀₋₄-,
- 15 (3) -(CH₂)₀₋₄-NR^{1G}-(CH₂)₀₋₄-,
- (4) -C(=O)-,
- (5) -NR^{1G}C(=O)-,
- (6) -C(=O)NR^{1G}-,
- (7) -(CH₂)₀₋₄NHCH₂C(=O)NR^{1G}-,
- 20 (8) -C≡C-,
- (9) -C=C-C=C-,
- (10) -CR^{2G}=CR^{2G}-,
- (11) -S(=O)-,
- (12) -SO₂-,
- 25 (13) -C(R^{3G})₂-S(=O)-,
- (14) -S(=O)-C(R^{3G})₂-,
- (15) -C(R^{3G})₂-SO₂-,
- (16) -SO₂-C(R^{3G})₂-,
- (17) -CR^{3G}=CR^{3G}-CR^{3G}=CR^{3G}-,
- 30 (18) -C(R^{3G})₂-,
- (19) -CR^{3G}=CR^{3G}-C≡C-,
- (20) -C≡C-CR^{3G}=CR^{3G}-,
- (21) -C(=O)-C≡C-,
- (22) -C≡C-C(=O)-,
- 35 (23) cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o sin sustituir,
- (24) arilo sustituido o sin sustituir,
- (25) heterociclilo sustituido o sin sustituir, y

(26) heteroarilo sustituido o sin sustituir,

en donde:

R^{1G} es alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir;

5 cada R^{2G} y R^{3G} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, un átomo de halógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir;

Y está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o sin sustituir,

(2) arilo sustituido o sin sustituir,

(3) heterociclilo sustituido o sin sustituir, y

10 (4) heteroarilo sustituido o sin sustituir;

X se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) $-(C=O)NR_{4-}$,

(2) $-alquil\ C_1-C_6-(C=O)NR_{4-}$,

(3) $-alquenil\ C_2-C_6-(C=O)NR_{4-}$,

15 (4) $-alquinil\ C_2-C_6-(C=O)NR_{4-}$,

(5) $-CH_2NR_{4-}$,

(6) $-SO_2NR_{4-}$,

(7) $-S(=O)NR_{4-}$,

(8) $-NR_4C(=O)-$, y

20 (9) $-NR_{4-}$,

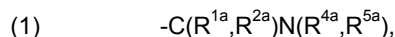
o cuando Y es un heterociclilo o heteroarilo bicíclico, sustituido o sin sustituir, entonces X está ausente;

R_3 es H o alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir;

R_4 es (1) H o alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, o (2) R_4 e Y, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo bicíclico, sustituido o sin sustituir;

25 n es un número entero de 0-6;

A se selecciona entre el grupo que consiste en:



en donde:

30 cada R^{1a} y R^{2a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir;

cada R^{4a} , y R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(a) H,

(b) alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, y

(c) heterociclilo sustituido o sin sustituir;

35 Q es $-(C=O)NHOH$,

donde "sustituido" se refiere a

(a) un grupo químico que tiene al menos un átomo e hidrógeno reemplazado con un enlace a un átomo no hidrógeno seleccionado entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, éster, tio, sulfuro de alquilo, sulfuro de arilo, sulfona, sulfonilo, sulfóxido, amina, amida, alquilamina, dialquilamina, arilamina, alquilarilamina, diarilamina, N-óxido, imida, enamina,

trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo;

(b) un grupo químico en uno o más enlaces está reemplazado por un enlace de orden superior a un heteroátomo, seleccionándose dicho sustituyente entre oxo, carbonilo, carboxilo, éster, imina, oxima, hidrazona y nitrilo;

5 (c) un grupo químico en el que uno o más enlaces están reemplazados por un enlace a un grupo alquilo, alqueno, alquino, amino, arilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, imino, nitro, oxo o tioxo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 donde A es $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$.

3. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 donde G se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

10 (2) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-$,

(3) $-\text{CR}^{3\text{G}}=\text{CR}^{3\text{G}}-\text{C}\equiv\text{C}-$, y

(4) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CR}^{3\text{G}}=\text{CR}^{3\text{G}}-$.

4. Un compuesto de la reivindicación 3 donde G se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

15 (2) $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-$,

(3) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-$, y

(4) $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$.

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 donde X es $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_4-$.

6. Un compuesto de la reivindicación 5 donde X es $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$.

20 7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 donde n es 0.

8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 donde R_3 es H.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde Y es arilo sustituido o sin sustituir.

10. Un compuesto de la reivindicación 9 donde Y es fenilo sustituido o sin sustituir.

25 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición farmacéutica de la reivindicación 11 para uso en el tratamiento de un sujeto con una infección bacteriana Gram-negativa.

30 13. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición farmacéutica de la reivindicación 11 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto con una infección bacteriana Gram-negativa.