

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 457**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|---------------------|-----------|---------------------|-----------|
| C07D 213/64 | (2006.01) | A61K 31/4427 | (2006.01) |
| C07D 213/69 | (2006.01) | A61K 31/4439 | (2006.01) |
| C07D 401/04 | (2006.01) | A61K 31/4433 | (2006.01) |
| C07D 401/10 | (2006.01) | | |
| C07D 405/04 | (2006.01) | | |
| C07D 405/12 | (2006.01) | | |
| C07D 413/10 | (2006.01) | | |
| C07D 417/12 | (2006.01) | | |
| A61P 31/00 | (2006.01) | | |
| A61K 31/4412 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2012 PCT/IB2012/050812**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012 WO12120397**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2012 E 12709179 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2683689**

54 Título: **Derivados de fluoro-piridinona útiles como agentes antibacterianos**

30 Prioridad:

07.03.2011 US 201161449825 P

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

25.07.2017

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**BROWN, MATTHEW FRANK;
CHE, YE;
MELNICK, MICHAEL JOSEPH;
MONTGOMERY, JUSTIN IAN;
PLUMMER, MARK STEPHEN;
PRICE, LOREN MICHAEL y
REILLY, USA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 626 457 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

Derivados de fluoro-piridinona útiles como agentes antibacterianos

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de ácido hidroxámico. La invención también se refiere a tales compuestos para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas (especialmente infecciones por bacterias Gram-negativas) y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Antecedentes de la Invención

10 La infección por bacterias Gram-negativas tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceas* productoras de β -Lactamasa de Amplio Espectro (BLAE) y *Acinetobacter baumannii* es un problema de salud importante, especialmente en el caso de infecciones contraídas en hospitales. Además, existe un nivel en aumento de resistencia a las terapias actuales con antibióticos, que limitan gravemente las opciones de tratamiento. Por ejemplo, en el año 2002, el 33% de las infecciones ocasionadas por *Pseudomonas aeruginosa*, procedentes de las unidades de cuidados intensivos, se hicieron resistentes a las fluoroquinolonas, mientras que la resistencia al imipenem fue del 22% (CID 42: 657-68, 2006). Además, también aumentan las infecciones resistentes a múltiples fármacos (RMF); en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, la RMF aumentó del 4% en el año 1992 al 14% en el año 2002 (Biochem Pharm 71: 991, 2006).

20 Las bacterias Gram-negativas son exclusivas porque su membrana externa contiene lipopolisacáridos (LPS), que son cruciales para mantener la integridad de la membrana y esenciales para la viabilidad bacteriana (revisar Ann. Rev. Biochem 76: 295-329, 2007). El componente lipídico principal de los LPS es el Lípido A, una inhibición de la biosíntesis del Lípido A es letal para la bacteria. El Lípido A se sintetiza en la superficie citoplásmica de la membrana interna bacteriana mediante una ruta que consiste en nueve enzimas diferentes. Esas enzimas se conservan altamente en la mayoría de las bacterias Gram-negativas. La LpxC [UDP-3-O-(R-3-hidroximiristoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa] es la enzima que cataliza la primera etapa comprometida en la ruta biosintética del Lípido A, la eliminación del grupo N-acetilo de la UDP-3-O-(R-3-hidroximiristoil)-N-acetilglucosamina. La LpxC es una enzima dependiente de Zn^{2+} que no posee homólogo de mamífero, haciendo que sea una buena diana para el desarrollo de nuevos antibióticos. Se han descrito diversos inhibidores de la LpxC con baja afinidad nM (Biochemistry 45: 7940-48, 2006).

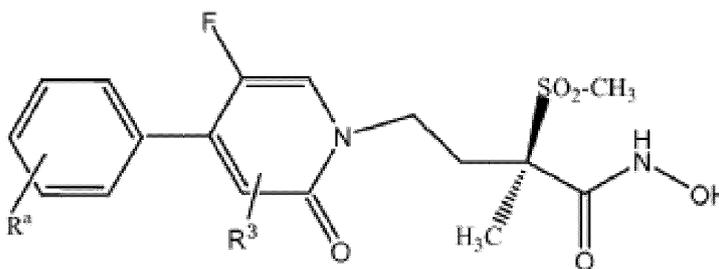
El documento WO 2007/069020 desvela compuestos antibacterianos de N-hidroxiamida.

30 El documento WO 2011/073845 desvela derivados de ácido hidroxámico, su uso como inhibidores de LpxC, y su uso para tratar infecciones bacterianas.

Resumen de la invención

La presente invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Se ha descubierto una nueva clase de inhibidores de LpxC. Estos compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden representarse por la fórmula:

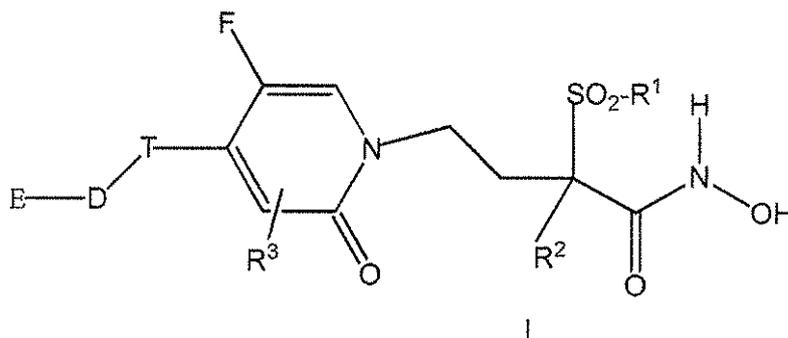


35 en la que

R^3 se representa por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_1 - C_3 , alcoxi C_1 - C_3 , trifluorometilo o trifluorometoxi;

40 R^4 se representa por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_3 , alcoxi C_1 - C_3 , flúor, cloro, hidroxilo, trifluorometoxi y trifluorometilo.

Se desvelan en el presente documento compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden prepararse por la Fórmula I a continuación:



en la que:

R¹ se representa por alquilo C₁-C₃;

R² se representa por hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

5 R³ se representa por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, trifluorometilo o trifluorometoxi;

T se representa por etinilo, arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

D está ausente, o se representa por -(CH₂)_r, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_p-, o un enlace;

10 r se representa por el número entero 1, 2 o 3;

cada uno de n y p se representa independientemente por el número entero 0, 1 o 2;

E está ausente, o se representa con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:

i) cicloalquilo (C₃-C₁₀), opcionalmente sustituido;

ii) arilo (C₆-C₁₀), opcionalmente sustituido;

15 iii) heteroarilo, opcionalmente sustituido; y

iv) heterocíclico, opcionalmente sustituido;

con la condición de que:

1) si E está ausente, entonces D también esté ausente;

2) T no se represente por fenilo no sustituido; cuando tanto E como D estén ausentes, R³ sea hidrógeno y cada uno de R¹ y R² sea metilo

20 Los compuestos de Fórmula I presentan actividad antibacteriana, especialmente contra organismos Gram-negativos. Estos pueden usarse para tratar infecciones bacterianas en mamíferos, especialmente en seres humanos. Los compuestos también pueden usarse para aplicaciones veterinarias, tal como para el tratamiento de infecciones en el ganado y en animales de compañía.

25 Los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de diversas infecciones; especialmente infecciones ocasionadas por organismos Gram-negativos que incluyen neumonía nosocomial, infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (bacteriemia y septicemia), infecciones en la piel y en tejidos blandos, infecciones quirúrgicas, infecciones intraabdominales, infecciones pulmonares (incluyendo las que padecen pacientes con fibrosis quística), *Helicobacter pylori* (y alivio de complicaciones gástricas asociadas tales como enfermedad de úlcera péptica, carcinogénesis gástrica, etc.), endocarditis, infecciones del pie diabético, osteomielitis e infecciones del sistema nervioso central.

30 Para simplificar la administración, los compuestos se mezclarán típicamente con al menos un excipiente y se formularán en una forma de dosificación farmacéutica. Los ejemplos de tales formas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, soluciones/suspensiones para inyección, aerosoles para inhalación, cremas/pomadas para uso tópico, ótico u oftálmico y soluciones/suspensiones para ingestión oral.

35 **Descripción Detallada de la Invención**

Los títulos del presente documento solo se utilizan para agilizar su revisión por el lector. No deben interpretarse como limitantes de la invención o las reivindicaciones de ningún modo.

Definiciones y Ejemplificación

40 Como se usa a lo largo de esta solicitud, incluyendo las reivindicaciones, los siguientes términos tienen los significados definidos a continuación, a menos que se especifique otra cosa. El plural y el singular deben tratarse como intercambiables, a excepción de la indicación del número:

a. "alquilo C₁-C₃" se refiere a un grupo alquilo de cadena ramificada o lineal que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo, etc.

45 b. "alcoxi C₁-C₃" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, etc.

c. "halógeno" se refiere a un átomo de cloro, flúor, yodo o bromo.

d. "alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo de cadena ramificada o lineal que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo, etc.

e. "alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alquilo de cadena ramificada o lineal que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo, etc. Un grupo alquilo de este tipo puede estar opcionalmente sustituido, en el que se reemplazan hasta 3 átomos de hidrógeno por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, sulfonamida, imino, -OR⁴, -SR⁴ y -NR⁴R⁵, en el que cada uno de R⁴ y R⁵ se representa independientemente por hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

f. "alcoxi C₁-C₆" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, pentoxi, etc.

g. "alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, pentoxi, etc. Un grupo alcoxi de este tipo puede estar opcionalmente sustituido, en el que se reemplazan hasta 3 átomos de hidrógeno por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, sulfonamida, imino, -OR⁴, -SR⁴ y -NR⁴R⁵, en el que cada uno de R⁴ y R⁵ se representa independientemente por hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

h. "arilo (C₆-C₁₀)" se refiere a un hidrocarburo cíclico aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, etc.

i. "arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido" se refiere a un hidrocarburo cíclico aromático como se ha definido anteriormente. Un resto arilo de este tipo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes diferentes de hidrógeno, cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, trifluorometil, trifluorometoxi, fosfato, -SO₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_m-NR⁵-C(O)-R⁴, -(CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴ y -NR⁴R⁵, en el que m, R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente, y cada M representa independientemente un número entero de 0-4. Estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, y pueden localizarse en cualquier posición del anillo, que se permita químicamente. "Fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un anillo fenilo sustituido como se ha descrito anteriormente.

j. "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Más específicamente, se refiere a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno; 1 átomo de oxígeno; 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; o 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de azufre. El anillo de 5 miembros tiene 2 dobles enlaces y el anillo de 6 miembros tiene 3 dobles enlaces ("en lo sucesivo en el presente documento un "heteroarilo de 5 a 6 miembros"). El término "heteroarilo" también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo heteroarilo está condensado a un anillo benceno, un anillo heterocíclico, un anillo cicloalquilo, u otro anillo heteroarilo. Los ejemplos de dichos sistemas de anillos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, indolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, purinilo, quinolinilo, benzofurano, tetrazol, isoquinolinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 7-bencimidazolilo o benzotiazolilo.

k. "heteroarilo, opcionalmente sustituido", se refiere a un resto heteroarilo como se ha definido inmediatamente arriba, en el que hasta 4 átomos de carbono del resto heteroarilo pueden estar sustituido con un sustituyente, cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, -SO₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_m-N-C(O)-R⁴, -(CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴ y -NR⁴R⁵, en el que m, R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente. Estos sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes y pueden localizarse en cualquier posición del anillo, que se permita químicamente. Cualquier referencia a un "heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 a 6 miembros" se refiere a un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que se ha descrito en la definición j, que tiene el patrón de sustitución que se ha descrito inmediatamente arriba.

l. "cicloalquilo (C₃-C₁₀)" se refiere a un radical alquilo saturado o parcialmente saturado monocíclico, bicíclico, bicíclico puenteado o tricíclico en el que cada resto cíclico tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo y similares.

m. "cicloalquilo (C₃-C₁₀)" opcionalmente sustituido se refiere a un resto cicloalquilo (C₃-C₁₀) como se ha descrito anteriormente. Un grupo cicloalquilo de este tipo puede estar opcionalmente sustituido, en el que se reemplazan hasta 4 átomos de hidrógeno por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, oxo, -SO₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_m-NR⁵-C(O)-R⁴, -(CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴ y -NR⁴R⁵, en el que m, R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente. Estos sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes y pueden localizarse en cualquier posición del anillo, que se permita químicamente.

n. "cicloalquilo (C₃-C₆)" se refiere a un resto ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente, si es químicamente posible.

o. "heterociclo" o "anillo heterocíclico" se refiere a cualquier anillo de 3 o 4 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre; o un anillo de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; 1 átomo de oxígeno; 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; 2 átomos de oxígeno en posiciones no adyacentes; o 2 átomos de azufre en posiciones no adyacentes. El anillo de 5 miembros tiene de 0 a 1 dobles enlaces, los anillos de 6 y 7 miembros tienen de 0 a 2 dobles enlaces, y los anillos de 8, 9 o 10 miembros pueden tener 0, 1, 2 o 3 dobles enlaces. El término "heterocíclico" también incluye grupos bicíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está condensado a un anillo benceno, un anillo ciclohexano o cicloptano u otro anillo heterocíclico (por ejemplo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrahydroquinolilo, benzofurilo, dihydrobenzofurilo o benzotienilo y similares). Los heterocíclicos incluyen: pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahydrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, azepano, azocano, morfolinilo, isocromilo, quinolinilo, tetrahydrotriazina, tetrahydropirazol, dihydrooxatiol-4-ilo, dihydro-1H-isoindol, tetrahydro-oxazolilo, tetrahydro-oxazinilo, tiomorfolinilo, tetrahydropirimidinilo, dioxolinilo, octahydrobenzofuranilo, octahydrobencimidazolilo y octahydrobenzotiazolilo.

p. "heterocíclico, opcionalmente sustituido" se refiere a un resto heterocíclico que se ha definido inmediatamente arriba, en el que hasta 4 átomos de carbono del resto heterociclo pueden estar sustituidos con un sustituyente, cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, trifluorometilo,

trifluorometoxi, pentafluoro sulfonilo, fosfato, oxo, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-N-C(O)-R}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)-N-R}^4\text{R}^5$, $-\text{C(O)-R}^4$, $-\text{C(O)-OR}^4$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$ y $-\text{NR}^4\text{R}^5$, en el que m, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente. Estos sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes y pueden localizarse en cualquier posición del anillo que se permita químicamente. Cualquier átomo de nitrógeno dentro de un anillo heterocíclico de este tipo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), o cualquier otro sustituyente que se ha enumerado anteriormente, si es químicamente posible una sustitución de este tipo. Cualquier átomo de azufre en el anillo puede estar adicionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de oxígeno (si es químicamente posible una sustitución de este tipo).

q. "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de Fórmula I que, cuando se administra a un paciente, proporciona el efecto deseado; es decir, la disminución de la gravedad de los síntomas asociados a una infección bacteriana, disminución del número de bacterias en el tejido afectado y/o prevención del aumento (localizado o sistémico) de bacterias en el tejido afectado.

r. "paciente" se refiere a animales de sangre caliente, tales como, por ejemplo, ganado, cobayas, ratones, ratas, jerbos, gatos, conejos, perros, monos, chimpancés y seres humanos.

s. "tratar" se refiere a la capacidad de los compuestos de mejorar, aliviar o ralentizar la evolución de la infección (o afección) bacteriana del paciente o cualquier lesión tisular asociada a la enfermedad.

t. "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o la composición ha de ser química y/o toxicológicamente compatible, con los demás ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se está tratando con el mismo.

u. "isómero" se refiere a "estereoisómero" e "isómero geométrico" como se define a continuación.

v. "estereoisómero" se refiere a compuestos que tienen uno o más centros quirales, y cada centro quiral puede existir en la configuración R o S. Los estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como racematos y mezclas de los mismos.

w. "isómero geométrico" se refiere a compuestos que pueden existir en forma cis, trans, anti, *entgegen* (E) y *zusammen* (Z), así como mezclas de los mismos.

x. Compuestos de "Fórmula I", "fórmula I", " fórmula (I)" se usan de forma intercambiable a lo largo de toda la solicitud y deben tratarse como sinónimos.

y. Las expresiones "piridona" y "piridinona" se han usado de forma intercambiable en esta solicitud. No hay diferencia o distinción, a menos que se indique otra cosa. Un experto en la técnica entenderá fácilmente ésta.

La expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza básica son capaces de formar una gran diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son las que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato de ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxí-3-naftoato)]. Los compuestos de la presente invención que incluyen un resto básico, tal como un grupo amino, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos que se han mencionado anteriormente.

La invención también se refiere a sales de adición de bases de los compuestos de la invención. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar estas sales de bases farmacéuticamente aceptables son las que forman sales de bases no tóxicas con dichos compuestos. Dichas sales no tóxicas de bases incluyen, pero sin limitación las obtenidas a partir de dichos cationes farmacéuticamente aceptables, tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina soluble en agua, tales como N-metilglucamina-(meglumina), y el alcanolamónio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos no limitantes de sales de bases adecuadas incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc. También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión de las sales adecuadas, véase *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Se conocen procedimientos para fabricar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención por un experto en la técnica.

Algunos de los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma de isómeros geométricos. Los compuestos de la fórmula (I) pueden poseer uno o más centros asimétricos, existiendo de este modo en forma de dos o más formas estereoisoméricas. La presente divulgación incluye todos los estereoisómeros individuales e isómeros geométricos de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos. Los enantiómeros individuales pueden obtenerse por separación quiral o usando el enantiómero pertinente en la síntesis.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada, así como forma solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente invención. Los compuestos también pueden existir en uno o más estados cristalinos, es decir, polimorfos, o pueden existir en forma de sólidos amorfos. Todas estas formas se incluyen en las reivindicaciones.

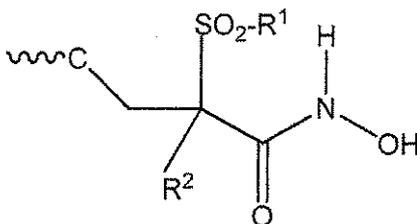
También se desvelan profármacos de los compuestos de la invención. Por lo tanto, ciertos derivados de compuestos de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismo pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de la invención que tengan la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ACS Symposium Series (T.

Higuchi y W. Stella) y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

También se desvelan compuestos de la invención que contienen grupos protectores. Un experto en la técnica también apreciará que los compuestos de la invención también pueden prepararse con ciertos grupos protectores que son útiles para la purificación o almacenamiento y pueden eliminarse antes de la administración a un paciente. La protección y la desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

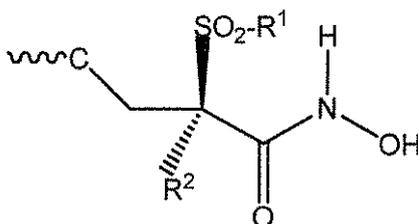
También se desvelan compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los enumerados en la fórmula I, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. También se desvelan los compuestos de la presente invención, profármacos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos que se han mencionado anteriormente y/o otros isótopos de otros átomos. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente divulgación, por ejemplo aquellos en los 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 tritados, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su fácil preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semivida *in vivo* o una disminución de los requerimientos de dosificación e, incluso, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de la presente divulgación y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se muestran a continuación, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible con un reactivo no marcado con isótopos.

Cada uno de los compuestos de Fórmula I contiene un resto sulfonilo como se representa a continuación:

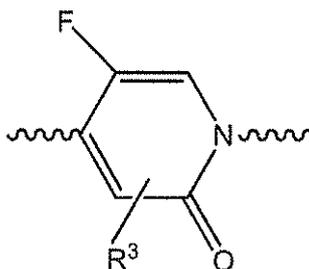


Este resto sulfonilo siempre estará sustituido con un resto alquilo inferior. Típicamente será metilo. El átomo de carbono adyacente al sulfonilo puede estar opcionalmente sustituido, como se representa por R^2 . Típicamente tanto R^1 como R^2 serán metilo.

Como resulta fácilmente evidente para un experto en la técnica, el carbono adyacente al resto sulfonilo es un centro quiral. Por lo tanto, los compuestos pueden existir como el racemato, como el enantiómero S, o como enantiómero R. En una realización más, los compuestos pueden prepararse y administrarse como el enantiómero R, como se representa a continuación:



Como resulta fácilmente evidente para un experto en la técnica, los compuestos sintetizados raramente estarán presentes exclusivamente como un enantiómero individual. El enantiómero opuesto (es decir, el enantiómero S) puede estar presente en menores cantidades (es decir "sustancialmente puro"). Esta menor cantidad puede ser de hasta el 10% p/p, más típicamente no más del 5% p/p, en una realización adicional no más del 1% p/p, o más específicamente, no más del 0,5% p/p. Cada uno de los compuestos de Fórmula I contiene un resto piridinona, como se representa a continuación:



Este anillo de piridinona se conectará al resto de la molécula a través de las posiciones 1 y 4 como se ha representado anteriormente. La posición 3 siempre estará sustituida con un resto flúor como se ha representado anteriormente. El resto piridinona puede estar opcionalmente sustituido, como se representa por el resto R³. R³ puede representar un sustituyente diferente de hidrógeno, como se ha definido anteriormente. Este sustituyente diferente de hidrógeno puede estar situado en la posición 2 o 5 del anillo piridinona. Típicamente, R³ representará hidrógeno.

T siempre estará presente en la molécula. Se representará por etinilo, arilo o heteroarilo (cualquier sistema de anillos puede estar sustituido como se ha definido anteriormente). Típicamente, T se representará por fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido. Cuando T es heteroarilo, estará unido a la piridinona mediante un enlace carbono-carbono (es decir, el heteroátomo o los heteroátomos no estarán enlazados a la piridinona). Si E está presente, y D representa un enlace, entonces éste puede representar cualquier enlace químicamente posible, es decir, carbono-carbono, carbono-nitrógeno, etc.

La presencia de D y E es opcional. Si están presentes, D será típicamente un enlace y E se representará por un heteroarilo de 5 a 6 miembros o un cicloalquilo (C₃-C₆), cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

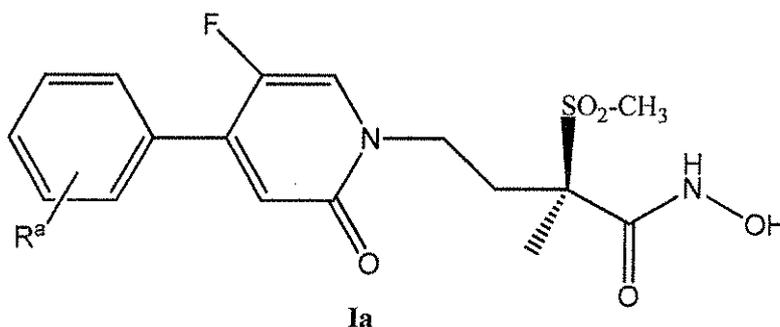
Los aspectos más específicos de la divulgación incluyen compuestos de Fórmula I, en la que:

- a) R¹ es metilo;
- b) R² es metilo;
- c) R³ es hidrógeno;
- d) el compuesto está presente como el enantiómero R (es decir, sustancialmente puro);
- e) T es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido y tanto D como E están ausentes; y
- f) T es fenilo, D es un enlace y E es cicloalquilo C₃-C₆ o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

Un aspecto adicional de la divulgación se refiere a compuestos de Fórmula I, sustancialmente puros en los que:

- a) cada uno de R¹ y R² es metilo, R³ es hidrógeno, y T, D y E son como se definen;
- b) cada uno de R¹ y R² es metilo, R³ es hidrógeno, T está opcionalmente sustituido fenilo y tanto E como D están ausentes;
- c) cada uno de R¹ y R² es metilo, R³ es hidrógeno, T está opcionalmente sustituido fenilo, D es un enlace y E es un heteroarilo de 5 a 6 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido; y
- d) cada uno de R¹ y R² es metilo, R³ es hidrógeno, T está opcionalmente sustituido fenilo, D es un enlace y E es cicloalquilo C₃-C₆, que puede estar opcionalmente sustituido.

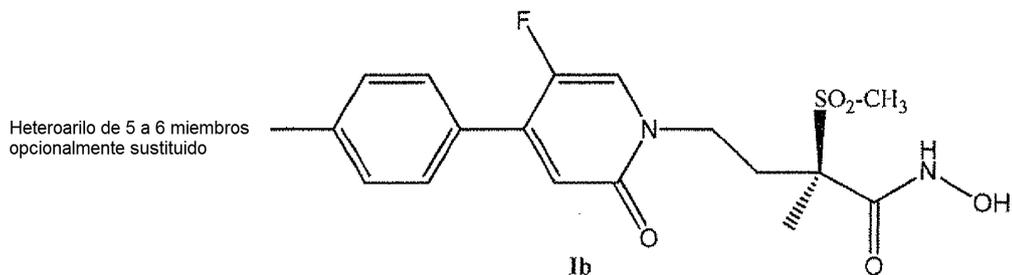
En una realización más, la invención se refiere a un subgénero representado por la fórmula Ia que se muestra a continuación, en la que la molécula está presente como el enantiómero R (es decir, el enantiómero S puede estar opcionalmente presente en cantidades menores). Como se representa a continuación, R¹ y R² son metilo, R³ es hidrógeno, tanto E como D están ausentes y T es fenilo sustituido. Más específicamente, R^a se representa por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, flúor, cloro, hidroxilo, trifluorometilo y trifluorometoxi.



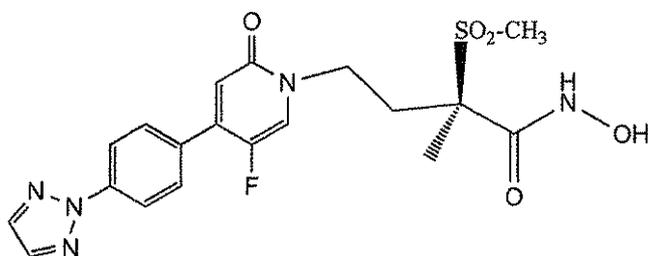
Ia

En un aspecto más, la divulgación se refiere a un subgénero representado por la fórmula Ib que se muestra a continuación, en la que la molécula está presente como el enantiómero R (es decir, el enantiómero S puede estar

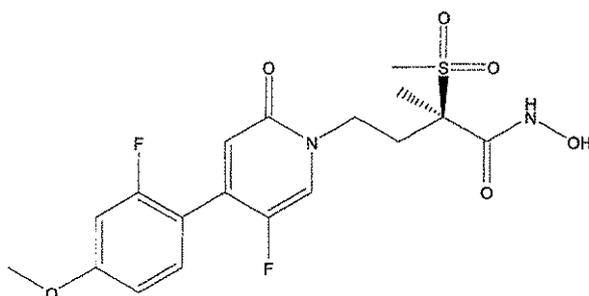
opcionalmente presente como una impureza menor). Como se representa a continuación, R¹ y R² son metilo, R³ es hidrógeno, T es fenilo, D es un enlace y E es un heteroarilo de 5 a 6 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido.



- 5 En un aspecto más específico de la divulgación, el inhibidor LpxC es el siguiente compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable:



En una realización más específica de la invención, el inhibidor LpxC es el siguiente compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable:



10

Síntesis

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse mediante una diversidad de procedimientos que se conocen de forma análoga en la técnica. Los esquemas de reacción presentes a continuación ilustran dos procedimientos alternativos para preparar estos compuestos. Otros, incluyendo modificaciones de los mismos, serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica.

15

La síntesis de los compuestos de Fórmula I se representa a continuación en el Esquema A. La primera etapa es realizar la N-alkilación representada en la Etapa A. La piridinona de la estructura 1 se hace reaccionar con el derivado de sulfonilo de la estructura 2 generando el intermedio de la estructura 3. La estructura 3 puede derivarse adicionalmente para generar los compuestos de Fórmula I. Se representan dos síntesis alternativas (Opción A o B), pero el lector apreciará fácilmente que son variaciones de la misma síntesis. La única diferencia es el orden en el que se realizan las etapas.

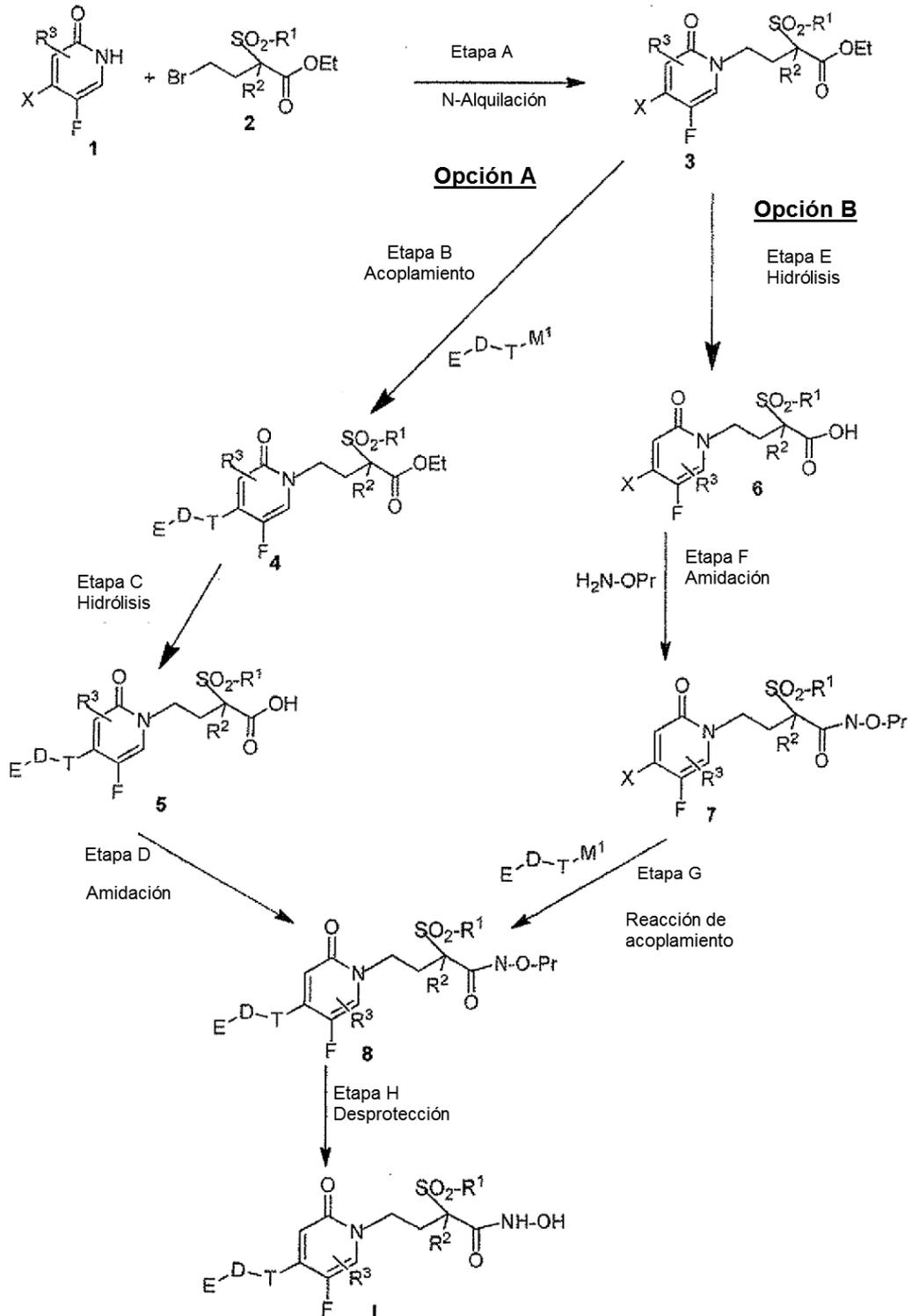
20

Inicialmente, en la Opción A, el haluro, representado por X, en la posición 4 de la piridinona de la estructura 3 se desplaza por el resto terminal deseado E-D-T-M¹, en el que M¹ es una especie metálica, tal como un derivado de boro adecuado para experimentar un acoplamiento cruzado típico, tal como una reacción de Suzuki-Miyaura. La hidrólisis, o la retirada, del grupo protector etilo (u otros grupos protectores adecuados) en la Etapa C proporciona el compuesto de la estructura 5. Después, el ácido carboxílico terminal de la estructura 5 se convierte en el derivado de ácido hidroxámico protegido que se representa por la estructura 8. La desprotección del derivado de ácido hidroxámico protegido de la estructura 8, que se presenta en la Etapa H, proporciona el producto final de Fórmula I. Aunque estas reacciones se conocen bien por un experto en la técnica, se analizan en más detalle a continuación.

25

5 Inicialmente, en la Opción B del Esquema A, el grupo protector etilo (u otros grupos protectores convencionales) se retira de la piridinona de la estructura 3 generando el compuesto de la estructura 6 que se representa en la Etapa E. En la Etapa F, el ácido carboxílico terminal de la estructura 6 se convierte en el derivado de ácido hidroxámico protegido de la estructura 7 mediante condiciones de amidación. En la Etapa G, la función haluro en la posición 4 en el resto piridinona después se desplaza directamente por el resto terminal deseado, E-D-T-M¹, a través de una reacción de acoplamiento para proporcionar los derivados de ácido hidroxámico protegidos de la estructura 8. Como anteriormente, la desprotección de los derivados de ácido hidroxámico protegidos, que se representa en el Etapa H, proporciona los compuestos de Fórmula I.

ESQUEMA A



La N-alquilación que se ha representado anteriormente en la Etapa A puede realizarse usando técnicas bien conocidas por un experto en la técnica. Uno de los materiales de partida es el derivado de 2-piridinona de la estructura 1. En esta piridinona, X se representará por un haluro y R³ se representará por el mismo resto que se desea en el producto final. Muchos de estos derivados de piridinona se conocen en la técnica y el resto pueden producirse usando técnicas sintéticas conocidas de forma análoga en la técnica. La atención del lector se dirige a **Tet. Lett (2005) Vol 46, 7917**, para obtener una descripción de dichas técnicas. La preparación 2 a continuación, también ilustra su preparación.

El otro reactante en la N-alquilación que se ha representado en la Etapa A es el sulfonato de alquilo protegido de la estructura 2, en el que R¹ y R² se representan por el mismo resto como se desea en el producto final. Se representa un grupo protector etilo, pero cualquier grupo protector convencional puede estar sustituido. Estos sulfonatos de alquilo también se conocen en la técnica. La atención del lector se dirige a **Journal of Organic Chemistry, (1980) Vol 45, 8, 1486-1489** para obtener una descripción de su preparación. La preparación 1 a continuación, también ilustra su preparación.

La N-alquilación puede realizarse como se conoce en la técnica. Típicamente, entran en contacto cantidades equivalentes de los compuestos de la estructura 1 y 2 en una mezcla de disolventes apróticos y próticos, tales como tetrahidrofurano y t-butanol, en presencia de una base, tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato sódico, hidruro sódico, etc. Si se desea, puede utilizarse un agente de transferencia, tal como bromuro de tetrabutilamonio. Típicamente, los reactantes se calientan y la reacción se deja continuar hasta que finaliza. El producto deseado de la estructura 3 puede aislarse mediante procedimientos conocidos en la técnica. Si se desea, el producto de la estructura 3 puede purificarse, o como alternativa, puede usarse el producto en bruto en la siguiente etapa de la reacción. La preparación 2 a continuación ilustra una N-alquilación de este tipo.

El Esquema A ilustra cómo incorporar el resto de ácido hidroxámico en las moléculas. Inicialmente, el grupo protector se retira del ácido carboxílico, generando de este modo el intermedio de la estructura 5 y 6, como se representa en la Etapa C (Opción A) y la Etapa E (Opción B), respectivamente. La manera en la que esto se realiza puede variar con la identidad del grupo protector real y se conoce bien por los expertos en la técnica. La atención del lector se dirige a McOrnie o Greene, anteriormente, para conocer un análisis de grupos protectores potenciales y procedimientos para su eliminación. La preparación 2 a continuación describe cómo retirar un resto etilo, como se representa en el Esquema A.

En las Etapas F y D, el resto de ácido hidroxámico que se representa, se incorpora en la molécula. Puede usarse una fuente de hidroxilamina protegida seguido de una reacción de desprotección posterior (como alternativa, la hidroxilamina puede incorporarse directamente para eliminar las etapas de desprotección). En cualquier caso, el ácido hidroxámico se incorpora en la molécula usando reacciones de amidación convencionales. Por ejemplo, el compuesto de la estructura 5 (Opción A) o 6 (Opción B) puede entrar en contacto con un exceso de cloruro de oxalilo, en un disolvente aprótico, tal como diclorometano durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la formación del cloruro de ácido correspondiente seguido de la adición de un exceso de hidroxilamina o hidroxilamina protegida. Después, la reacción se deja continuar hasta que finaliza y los intermedios protegidos de la estructura 7 (Opción B) u 8 (Opción A) se aíslan del medio de reacción y se purifican como se conoce en la técnica. Como se ha mencionado anteriormente, cualquier desprotección puede realizarse como se conoce en la técnica (véase Greene o McOrnie, anteriormente). Como alternativa, la amida puede formarse usando el reactivo de acoplamiento amida, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), como se conoce en la técnica.

El Esquema A también representa cómo incorporar el resto terminal, E-D-T, en la molécula. Independientemente de si se escoge la Opción A u Opción B, finalmente se realiza una reacción de acoplamiento para unir el resto terminal, E-D-T, a la posición 4 del intermedio de piridinona. En el Esquema A, el co-reactante se representa como E-D-T-M¹, en el que E-D-T-M¹ representa el mismo resto que se desea en el producto final, excepto que estará sustituido con un metal (o metaloide), tal como magnesio, cobre, éster/ácido borónico, etc. en el punto de unión deseado al intermedio de piridinona de la estructura 3 o 7 (es decir, el otro reactante). Los grupos terminales incluidos por la Fórmula I, es decir, E-D-T, se conocen en la técnica o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos de forma análoga en la técnica.

La reacción de acoplamiento puede realizarse mediante una diversidad de técnicas. La estrategia de Suzuki-Miyaura puede usarse para formar el enlace carbono-carbono. En una reacción de este tipo, M¹ se representará por un ácido/éster borónico. Cantidades molares equivalentes de los reactantes entrarán en contacto en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, agua, tolueno, o una mezcla de los mismos en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como una especie de paladio o níquel libre o unido a una resina, junto con una base, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, fluoruro de cesio, carbonato de cesio, etc. La mezcla de reacción puede calentarse por microondas o mediante otras técnicas convencionales hasta que se consiga la conversión adecuada. Una vez completada, el producto deseado puede aislarse y recuperarse de la reacción y purificarse adicionalmente como se conoce en la técnica. De forma análoga, puede emplearse la estrategia de Castro-Stevens o Sonogashira-Hagihara; el resto T será una especie de acetileno terminal adecuada que reacciona en presencia de sal de cobre, tal como yoduro de cobre. En una reacción de este tipo, M¹ puede representarse por la especie de cuprato generada *in situ*. Cantidades molares equivalentes de los reactantes entrarán en contacto en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dimetilformamida o una mezcla de los mismos en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como paladio o níquel libre o unido a una resina, junto con una base apropiada, tal como una base orgánica adecuada, por ejemplo N,N-disopropiletilamina. La mezcla de reacción puede calentarse por microondas o mediante otras técnicas convencionales hasta que se consiga la conversión completa. Una vez completada, el producto deseado puede aislarse y recuperarse de la reacción y purificarse adicionalmente como se conoce en la técnica.

Los esquemas de reacción que se han representado anteriormente para producir el compuesto de Fórmula I, son simplemente ilustrativos. Como es fácilmente evidente para un experto en la técnica, pueden modificarse

dependiendo de la cantidad específica, la disponibilidad de los reactivos, etc.

Usos Médicos y Veterinarios

Los compuestos pueden usarse para el tratamiento o prevención de trastornos infecciosos, especialmente los ocasionados por bacterias Gram-negativas susceptibles y resistentes a múltiples fármacos (RMF). Los ejemplos de tales bacterias Gram-negativas incluyen *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* spp., *Achromobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Bacteroides fragilis*, *Bordetella* spp., *Borrelia* spp., *Brucella* spp., *Campylobacter* spp., *Citrobacter diversus* (koseri), *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium* spp., *Haemophilus influenzae* (β -lactamasa positiva y negativa), *Helicobacter pylori*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* (incluyendo las que codifican β -lactamasas de amplio espectro (denominadas en lo sucesivo en el presente documento "BLAE"), *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis* (β -lactamasa positiva y negativa), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus vulgaris*, *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Mannheimia haemolyticus*, *Pasteurella* spp., *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Serratia marcescens*, *Treponema* spp., *Burkholderia cepacia*, *Vibrio* spp., *Yersinia* spp. y *Stenotrophomonas mulophilus*. Los ejemplos de otros organismos Gram-negativos incluyen miembros de las *Enterobacteriaceas* que expresan BLAE; KPC, CTX-M, metalo- β -lactamasas (tales como, por ejemplo, NDM-1) y beta-lactamasas de tipo AmpC que confieren resistencia a cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemos y combinaciones de inhibidores de beta-lactama/beta-lactamasa actualmente disponibles.

En una realización más específica, las bacterias Gram-negativas se seleccionan del grupo que consiste en *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa* y miembros de las *Enterobacteriaceas* y *Pseudomonas* que expresan BLAE, KPC, CTX-M, metalo- β -lactamasas y beta-lactamasas de tipo AmpC que confieren resistencia a cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemos y combinaciones de inhibidores de beta-lactama/beta-lactamasa actualmente disponibles.

Los ejemplos de infecciones que pueden tratarse con los compuestos de Fórmula I incluyen neumonía nosocomial, infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (bacteriemia y septicemia), infecciones en la piel y en tejidos blandos, infecciones quirúrgicas, infecciones intraabdominales, infecciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística, pacientes que padecen infecciones pulmonares, endocarditis, infecciones del pie diabético, osteomielitis e infecciones del sistema nervioso central.

Además, los compuestos pueden usarse para tratar infecciones por *Helicobacter pylori* en el tracto GI de seres humanos (y otros mamíferos). La eliminación de estas bacterias está asociada con parámetros sanitarios mejorados, incluyendo síntomas dispépticos febriles, reaparición reducida de úlcera péptica y hemorragia, riesgo reducido de cáncer gástrico, etc. En la página web: www.informahealthcare.com, Expert Opin. Drug Saf. (2008) 7(3) puede encontrarse un análisis más detallado para erradicar *H. pylori* y su impacto sobre enfermedades gastrointestinales.

Para mostrar esta actividad anti-infecciosa, es necesario administrar los compuestos en una cantidad terapéuticamente eficaz. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende describir una cantidad suficiente del compuesto para tratar la infección, a una relación de beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquiera de tales tratamientos médicos. Sin embargo, se entenderá, que el médico tratante, dentro del ámbito del buen criterio médico, decidirá la dosis diaria total del compuesto. El nivel específico de dosis terapéuticamente eficaz para cualquier paciente en particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen, el trastorno que va a tratarse y la gravedad del mismo; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en la técnica médica. Sin embargo, como una pauta general, la dosis diaria total variará típicamente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 5.000 mg/kg/día en dosis simples o divididas. Típicamente, las dosificaciones para seres humanos variarán de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3.000 mg al día en una dosis simple o múltiple.

Para administrar los compuestos, puede usarse cualquier vía típicamente usada para tratar enfermedades infecciosas, que incluyen la vía oral, parenteral, tópica, rectal, transmucosa e intestinal. Las administraciones parenterales incluyen inyecciones para generar un efecto sistémico o inyecciones directamente en el área afligida. Son ejemplos de administraciones parenterales la inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intratecal, intraocular, intranasal, intraventricular o técnicas de infusión. Las administraciones tópicas incluyen el tratamiento de áreas fácilmente accesibles por aplicación local, tales como, por ejemplo, ojos, oídos, incluyendo otitis externa y media, vagina, heridas abiertas, piel incluyendo la superficie de la piel y las estructuras dérmicas subyacentes o el tracto intestinal inferior. La administración transmucosa incluye aplicaciones en aerosol o por inhalación nasales.

Formulaciones

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración de cualquier manera para el uso en la medicina humana o veterinaria, por analogía con otros agentes bioactivos tales como antibióticos. Dichos procedimientos se conocen en la materia y se resumen más adelante.

La composición puede formularse para la administración mediante cualquier vía conocida en la materia, tal como subdérmica, por inhalación, oral tópica o parenteral. Las composiciones pueden estar en cualquier forma conocida en la materia, incluyendo pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, cremas o preparaciones líquidas tales como soluciones o suspensiones parenterales estériles u orales.

Las formulaciones tópicas de la precedente invención pueden presentarse, por ejemplo, como pomadas, cremas o

lociones, pomadas/gotas oftálmicas y gotas óticas, apósitos impregnados y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales apropiados, tales como conservantes y disolventes para ayudar en la penetración del fármaco y emolientes, etc. Tales formulaciones tópicas también pueden contener vehículos convencionales, tales como bases para cremas o pomadas y etanol o alcohol oleílico para lociones. Tales vehículos pueden estar presentes, por ejemplo, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 98% de la formulación.

Los comprimidos y las cápsulas, para administración oral, pueden estar en una forma de presentación de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricantes para la fabricación de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata o agentes humectantes aceptables tales como lauril sulfato sódico. Los comprimidos pueden revestirse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleaginosos o pueden presentarse como un producto en seco para la reconstitución con agua u con otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas operaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, metil celulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que también pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, ésteres oleaginosos, tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoato o ácido sórbico, y, si se desea, agentes saporíferos o colorantes convencionales.

Para la administración parenteral, las formas de dosificación unitarias líquidas se preparan utilizando el compuesto y un vehículo estéril, siendo típicamente agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración usada, puede suspenderse o disolverse en el vehículo o en otro disolvente adecuado. Durante la preparación de las soluciones, el compuesto puede disolverse en agua para inyección y esterilizarse por filtración antes de cargarlo y sellarlo en un vial o ampolla adecuados. Ventajosamente, en el vehículo pueden disolverse agentes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tamponantes. Para mejorar la estabilidad, la composición puede congelarse antes de cargarse en el vial y eliminar el agua al vacío. Después, el polvo seco liofilizado se sella en el vial y puede proporcionarse un vial de agua para inyección adjunto para reconstituir el líquido antes del uso. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse y la esterilización no puede conseguirse por filtración. El compuesto puede esterilizarse por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Ventajosamente, para facilitar la distribución uniforme del compuesto, en la composición se incluye un agente tensioactivo o humectante.

Las composiciones pueden contener, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,1% en peso, a aproximadamente el 100% en peso, del material activo, dependiendo del procedimiento de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá, por ejemplo, aproximadamente 0,5-1.000 mg del principio activo. La dosificación que se emplea para el tratamiento en seres humanos adultos variará, por ejemplo, de aproximadamente 10 a 3.000 mg al día, dependiendo de la vía y frecuencia de administración.

Si se desea, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antibacterianos adicionales ("el agente activo adicional"). Tal uso de los compuestos de la invención en combinación con un agente activo adicional puede ser para el uso simultáneo, por separado o secuencia.

Los Ejemplos y preparaciones que se proporcionan a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los procedimientos de preparación de dichos compuestos. Debe apreciarse que el alcance de la presente invención no se limita en ningún modo por el alcance de los siguientes Ejemplos y preparaciones. En los siguientes Ejemplos existen moléculas con un solo centro quiral, a menos que se indique otra cosa, en forma de una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique otra cosa, existen en forma de una mezcla racémica de diastereómeros. Pueden obtenerse enantiómeros/diastereómeros individuales mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

50 **Ejemplos**

Procedimientos Experimentales

Los experimentos se realizaron generalmente en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), particularmente en casos en los que se emplearon reactivos o intermedios sensibles al oxígeno o la humedad. Generalmente se usaron disolventes y reactivos comerciales sin purificación adicional, incluyendo disolventes anhidros cuando era apropiado (generalmente, productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Los datos de espectrometría de masas se indican a partir de cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM) o ionización química a presión atmosférica (IQPA). Los desplazamientos químicos para los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) haciendo referencia a picos residuales de los disolvente deuterados empleados. Los puntos de fusión están sin corregir. Los Espectros de Masas de Baja Resolución (EMBR) se registraron en un Hewlett Packard 5989®, utilizando ionización química (amonio), o una plataforma de ionización Química a Presión Atmosférica (IQPA) Fisons (o Micro Mass) que usa una mezcla 50/50 de acetoniitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1% como el agente de ionización. Temperatura ambiental o temperatura ambiente se refiere a 20-25 °C.

Para las síntesis que hacen referencia a procedimientos en otros Ejemplos, las condiciones de reacción (longitud de la reacción y temperatura) pueden variar. En general, las reacciones se siguieron de cromatografía de capa fina o espectrometría de masas, y se sometieron a tratamiento cuando fue apropiado. Las purificaciones pueden variar

entre experimentos: en general, los disolventes y las proporciones de disolventes usadas para los eluyentes/gradientes se seleccionaron para proporcionar los F_r o los tiempos de retención apropiados.

En el análisis anterior y en los Ejemplos que se muestran a continuación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, tiene su significado aceptado generalmente.

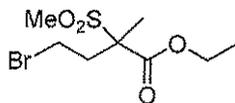
| | | |
|--------------------------------|---|--|
| Ac | = | acetato |
| ACN | = | acetonitrilo |
| AC ₂ O | = | anhídrido acético |
| IQPA | = | ionización química a presión atmosférica |
| Ac. | = | acuoso |
| 9-BBN | = | 9-Borabicyclo[3.3.1]nonano |
| d a | = | doble ancho |
| m a | = | múltiple ancho |
| s a | = | simple ancho |
| BOC | = | terc-butoxicarbonilo |
| °C | = | grados Celsius |
| CBZ | = | benciloxycarbonilo |
| CDI | = | 1,1'-carbonyldiimidazol |
| CDMT | = | 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina |
| cm | = | centímetro |
| d | = | doblete |
| DCC | = | 1,3-diciclohexilcarbodiimida |
| DCM | = | diclorometano |
| dd | = | doblete de dobletes |
| ddd | = | doblete de dobletes de dobletes |
| DIAD | = | azodicarboxilato de diisopropilo |
| DME | = | éter dimetílico |
| DMF | = | dimetilformamida |
| DMA | = | dimetilacetamida |
| DMAP | = | 4-dimetilaminopiridina |
| DMSO | = | dimetilsulfóxido |
| dc | = | doblete de cuadrupletes |
| dt | = | doblete de tripletes |
| EDCI | = | 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida |
| equiv. | = | equivalentes |
| EtO | = | etoxi |
| Et ₂ O | = | éter dietílico |
| EtOAc | = | acetato de etilo |
| g | = | gramos |
| CGEM | = | cromatografía de gases-espectrometría de masas |
| h | = | horas |
| ¹ H | = | protón |
| HATU | = | (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) |
| HCl | = | ácido clorhídrico |
| H ₂ N-OTHP | = | O-tetrahidro-2H-piran-2-il-hidroxilamina |
| HOBT | = | Hidroxibenzotriazol |
| HPLC | = | cromatografía líquida de alta presión |
| Hz | = | hertzio |
| IPA | = | isopropanol |
| J | = | constante de acoplamiento |
| KOAc | = | acetato potásico |
| K ₃ PO ₄ | = | fosfato potásico |
| l | = | litro |
| CLEM | = | cromatografía líquido-espectrometría de masas |
| LDA | = | diisopropilamida de litio |
| LG | = | grupo saliente |
| LiHMDS | = | hexametildisilazida de litio/bis(trimetilsilil)amida de litio |
| m = | = | múltiplete |
| M | = | molar |
| % en M | = | porcentaje en mol |
| máx. = | = | máximo |
| mCPBA | = | ácido meta-cloroperbenzoico |
| MeOH | = | metanol |
| mequiv. = | = | miliequivalente |
| MeTHF | = | 2-metiltetrahydrofurano |
| mg | = | miligramo |
| MgSO ₄ | = | sulfato de magnesio |
| MHz | = | megahertzio |
| min = | = | minutos |
| ml | = | mililitro |
| mm = | = | milímetro |
| mmol = | = | milimol |
| EM | = | espectrometría de masas |
| MTBE | = | metil terc-butil éter |
| m/z = | = | proporción masa/carga |

| | | |
|--------------------------------------|---|--|
| N | = | normalidad |
| NaHCO ₃ | = | bicarbonato sódico |
| Na ₂ SO ₄ | = | sulfato sódico |
| NH ₄ Cl | = | cloruro de amonio |
| NMM | = | N-metilmorfolina |
| NMP | = | 1-metil-2-pirrolidinona |
| RMN | = | resonancia magnética nuclear |
| Pd | = | paladio |
| Pd EnCat™ | = | acetato de paladio y BINAP, microencapsulado en matriz de poliurea 0,39 mmol/g de Pd de carga BINAP 0,25, Pd 1,0 |
| Pd(dppf)Cl ₂ = | = | complejo de cloruro de bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio (II) Pd(dppf)Cl ₂ diclorometano |
| Pd(PPh ₃) ₄ = | = | tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) |
| ppt | = | precipitado |
| p-TLC | = | cromatografía preparativa de capa fina |
| PyBop | = | hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidinofosfonio |
| c | = | cuadruplete |
| F _r | = | factor de retención |
| ta | = | temperatura ambiente |
| s = | = | singlete |
| sat. = | = | saturado |
| t o tr | = | triplete |
| TBAB | = | bromuro de tetrabutilamonio |
| TBS | = | terc-butildimetilsililo |
| TFA | = | ácido trifluoroacético |
| THF | = | tetrahidrofurano |
| THP | = | tetrahidropirranilo |
| TLC | = | cromatografía de capa fina |
| TMS | = | trimetilsililo |
| TPP | = | trifenilfosfina |
| TPPO | = | óxido de trifenilfosfina |
| μl | = | microlitro |

PREPARACIÓN DE MATERIALES DE PARTIDA

Preparación 1

5 Síntesis de la Plantilla 1 (**T1**): 4-[Bromo-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo y los enantiómeros individuales (R) y (S).



Etapa A) 2-(metilsulfonyl)propanoato de etilo

10 Se combinó metanosulfonato sódico (103 g, 937 mmol) con 2-cloropropionato de etilo (109 g, 892 mmol) en etanol (350 ml) en un matraz de fondo redondo de una boca de 500 ml. La reacción se calentó a 77 °C durante 20 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración a través de celite y la capa de filtro se lavó con etanol. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El producto en bruto se suspendió en éter dietílico (250 ml) y los productos sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (51 g, 73%). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,32 (t, J = 7,05 Hz, 3 H) 1,67 (d, J = 7,47 Hz, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 3,83-3,92 (m, 1 H) 4,18-4,37 (m, 2 H).

Etapa B) 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo

20 Se lavó hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 2,33 g, 58,3 mmol) con hexanos (2 x 10 ml) en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 ml en una atmósfera de nitrógeno y después se suspendió en DMF (30 ml). La suspensión se trató gota a gota con 2-(metilsulfonyl)propanoato de etilo (10,0 g, 55,49 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó 30 min a TA, se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con 1,2-dibromoetano (5,17 ml, 58,8). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio ac. saturado (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico saturado al 50% (4 x 50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó a través de cromatografía sobre sílice (350 g, malla 230-400) y un eluyente de EtOAc en hexanos (10-20%), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (7,9 g, 50%). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,33 (t, J = 7,05 Hz, 3 H) 1,64 (s, 3 H) 2,49-2,59 (m, 1 H) 2,78 (ddd, J = 13,89, 10,16, 6,64 Hz, 1 H) 3,05 (s, 3 H) 3,33-3,41 (m, 1 H) 3,46-3,54 (m, 1 H) 4,22-4,37 (m, 2 H).

Etapa C) Separación quiral de 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo

30 Se purificó 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo en bruto (1,82 kg) por cromatografía ultrarrápida usando una columna LP-600 y tolueno como eluyente, proporcionando 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de

etilo puro (1,63 kg). El material purificado se disolvió en etanol (75 g/l) y se resolvió a través de cromatografía en columna quiral (condiciones enumeradas en la Tabla 1) sobre MCC-2, proporcionando el enantiómero N° 1 (738,4 g, tr = 4,719 min, $[\alpha]_{589}^{20} = +14,1^\circ$) al 99% de e.e. y el enantiómero N° 2 (763,8 g, tr = 4,040 min) al 95% de e.e. La pureza de los enantiómeros se determinó a través de HPLC quiral, columna 4,6 x 250 mm Chiralpak AD, 10 μ , 215 nm de longitud de onda, fase móvil; etanol, elución isocrática a 1 ml/min a temperatura ambiente.

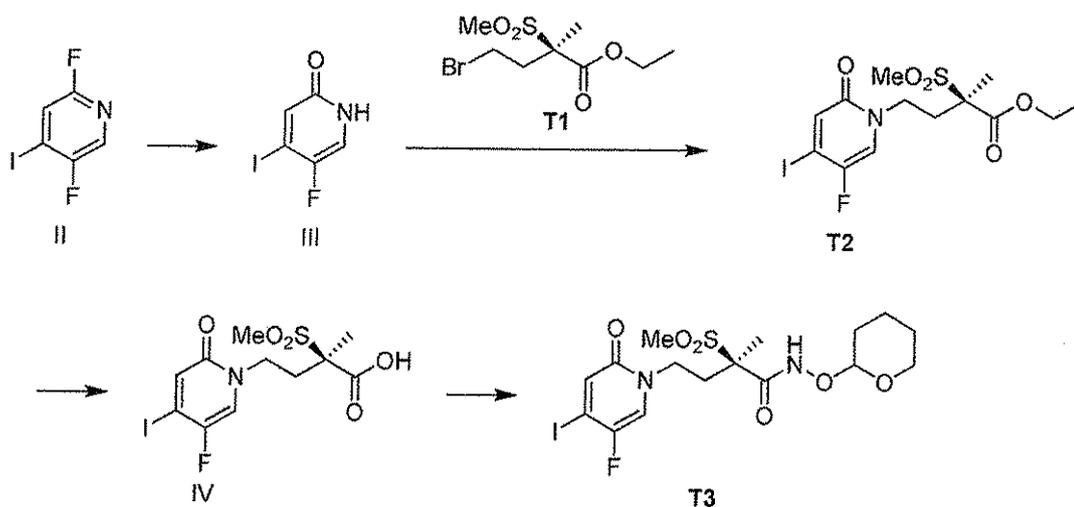
Tabla 1

| | |
|---------------------------------|------------------------|
| Fase fija | ChiralPak AD, 20 μ |
| Dimensiones/Temp. de la columna | 5 x 10 cm/30 °C |
| Fase móvil | etanol al 100% |
| Concentración de alimentación | 75 g/l en fase móvil |
| Velocidad de alimentación | 4,0 ml/min |
| Velocidad del eluyente | 90,5 ml/min |
| Fase fija | ChiralPak AD, 20 μ |
| Velocidad del refino | 35,6 ml/min |
| Velocidad del extracto | 58,9 ml/min |
| Velocidad de reciclado | 262 ml/min |
| Tiempo | 1,0 min |

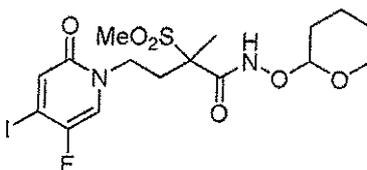
Se determinó que el enantiómero N° 1 era (2R)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo, Plantilla 1 (**T1**).

Preparación 2

10 El Esquema B ilustra la preparación de (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo (**T2**) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (**T3**) y las mezclas diastereoméricas y racémicas correspondientes 4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo (**T4**) y 4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (**T5**).



15 Síntesis de la Plantilla 3 (**T3**): (2R)-4-(5-Fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida



Etapa A) Compuesto III: 5-Fluoro-4-yodopiridin-2(1H)-ona

5 Se añadió HCl concentrado (50 ml) a una mezcla de 2,5-difluoro-4-yodopiridina (2,0 g, 8,3 mmol) en 1,4-dioxano (350 ml) y agua (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante una noche. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se trituró en agua (20 ml). Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (2 x 30 ml) y hexanos (3 x 30 ml). El sólido se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 50%). EM (CLEM) m/z 240,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,02 (d, J = 5,07 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 2,34 Hz, 1 H) 11,50 (s a, 1 H).

Etapa B) Plantilla 2 (T2): (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo

10 Se añadió carbonato de cesio (1,77 g, 5,44 mmol) a una suspensión de 5-fluoro-4-yodopiridin-2(1H)-ona (1,00 g, 4,2 mmol) y (2R)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (1,56 g, 5,44 mmol) en THF anhidro (45 ml). La reacción se calentó a 70 °C y se agitó a esta temperatura durante una noche. La reacción se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Varian SF15-24 g y un eluyente de EtOAc en n-heptano (30-80%), proporcionando el compuesto del título en forma de un residuo de color amarillo (691 mg, 37%). EM (CLEM) m/z 446,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 2,37-2,57 (m, 2 H) 3,10 (s, 3 H) 3,83-4,02 (m, 1 H) 4,16-4,37 (m, 3 H) 7,15 (d, 1 H) 7,20 (d, J = 3,32 Hz, 1 H).

Etapa C) Compuesto IV: ácido (2R)-4-(5-Fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico

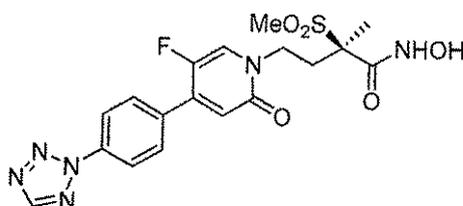
20 Se añadió hidróxido potásico (669 mg, 7,7 mmol) a una solución de (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (691 mg, 1,55 mmol) en 2-metil-tetrahydrofurano:agua (2:1 22,5 ml) y la solución se agitó a 70 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con NaOH ac. 1 N (50 ml). Los extractos orgánicos se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 50 ml) y se acidificaron a un pH de 3 usando HCl acuoso 3 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, proporcionando un sólido de color amarillo-blanco (290 mg, 44,8%). EM (CLEM) m/z 418,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,53 (s, 3 H) 2,08-2,20 (m, 1 H) 2,36-2,48 (m, 1 H) 3,13 (s, 3 H) 3,79-4,02 (m, 2 H) 7,03 (d, J = 6,05 Hz, 1 H) 7,96 (d, J = 4,29 Hz, 1 H) 13,82 (s a, 1 H).

Etapa D) Plantilla 3 (T3): (2R)-4-(5-Fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

30 Se añadió N-metilmorfolina (120 ul, 1,1 mmol) a una solución de CDMT (178 mg, 1,01 mmol) y ácido (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico (280 mg, 0,762 mmol) en 2-metil-tetrahydrofurano (7,60 ml) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. A la reacción se le añadió THP-hidroxilamina (117 mg, 1,00 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a ta. La reacción se interrumpió con agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (399,8 mg) EM (CLEM) 515,0 (M-1).

Ejemplo comparativo 1

(2R)-4-(5-Fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida



Etapa A) 2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-tetrazol

45 Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (70,2 mg, 0,10 mmol) a una suspensión de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (291 mg, 1,15 mmol), 2-(4-bromofenil)-2H-tetrazol (215 mg, 0,96 mmol) y acetato potásico (191 mg, 1,91 mmol) en 1,4-dioxano (4,78 ml). La suspensión resultante se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante una noche. La reacción se dejó enfriar, se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna de 40 g de gel de sílice Redisep y un eluyente de EtOAc en n-heptano (0-50%), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo

claro (258 mg, 99%). EM (CLEM) m/z 273,2 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 (s, 12 H) 7,66-7,73 (m, 2 H) 7,96-8,02 (m, 2 H) 9,01 (s, 1 H).

Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

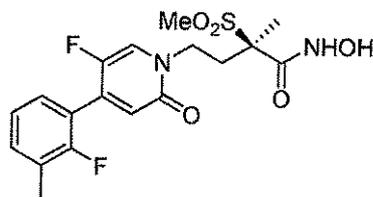
5 Se añadió Pd EnCat™ (317 mg, 0,10 mmol) a una mezcla de carbonato potásico (393 mg, 2,84 mmol), 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-tetrazol (258,4 mg, 0,95 mmol) y (2R)-4-[5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (490 mg, 0,95 mmol), **T3**, en 1,4-dioxano:agua (4:1, 10 ml). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante una noche. La reacción se filtró a través de celite, y la capa de filtro se lavó con metanol (250 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida, y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un eluyente de EtOAc en n-heptano (20-100%) y metanol en EtOAc (0-10%), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño claro (500 mg, 98%). EM (CLEM) m/z 534,4 (M-1).

Etapa C) (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

15 Se añadió ácido clorhídrico (4,0 M en 1,4-dioxano, 1,7 ml, 6,63 mmol) a una solución de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (500 mg, 0,94 mmol) en diclorometano:metanol (5:1, 6 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h y después se concentró a presión reducida, proporcionando un residuo, que se trituró en éter dietílico:pentano (1:1) durante una noche. El sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (340 mg, 76%). EM (CLEM) m/z 451,0 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,56 (s, 3 H) 2,09-2,21 (m, 1 H) 2,42-2,45 (m, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 3,78 (m, J = 11,80, 11,80, 5,20 Hz, 1 H) 3,97-4,10 (m, 1 H) 6,63 (d, J = 7,61 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J = 8,68, 1,66 Hz, 2 H) 8,00-8,15 (m, 3 H) 10,16 (s, 1 H) 11,08 (s a, 1 H).

Ejemplo 2

(2R)-4-[5-Fluoro-4-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



25 Etapa A) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

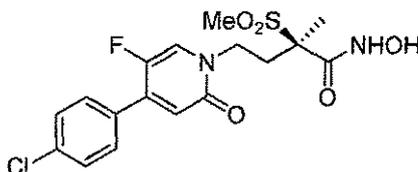
El compuesto del título (470 mg, 48,7%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de ácido (2-fluoro-3-metilfenil)borónico (388 mg, 2,52 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 1, Etapa B. EM (CLEM) m/z 499 (M + 1). RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,49-1,57 (m, 3 H) 1,59 (d, J = 3,71 Hz, 3 H) 1,64-1,74 (m, 3 H) 2,16-2,26 (m, 1 H) 2,27-2,31 (m, 3 H) 3,10 (d, J = 5,66 Hz, 3 H) 3,31 (s, 1 H) 3,47-3,55 (m, 1 H) 3,72-3,88 (m, 1 H) 3,90 (s, 1 H) 3,99-4,15 (m, 2 H) 4,94-4,99 (m, 1 H) 6,47 (d, J = 7,22 Hz, 1 H) 7,20-7,26 (m, 1 H) 7,26-7,32 (m, 1 H) 7,40-7,47 (m, 1 H) 8,01 (dd, J = 11,90, 5,85 Hz, 1 H) 11,52 (d, J = 3,51 Hz, 1 H).

Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

El compuesto del título (185 mg, 46,6%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de (2R)-4-[5-fluoro-4-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (477 mg, 0,957 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 1, Etapa C. EM (CLEM) m/z 415 (M + 1) RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 2,13 (ddd, J = 13,03, 11,07, 4,78 Hz, 1 H) 2,40-2,45 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,76 (td, J = 11,81, 5,07 Hz, 1 H) 4,02 (td, J = 11,85, 5,17 Hz, 1 H) 6,53 (d, J = 7,61 Hz, 1 H) 7,45-7,64 (m, 4 H) 8,02 (d, J = 6,63 Hz, 1 H) 9,11 9,26 (m, 1 H) 11,00-11,13 (m, 1 H).

Ejemplo 3

(2R)-4-[4-(4-Clorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A) (2R)-4-[4-(4-Clorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

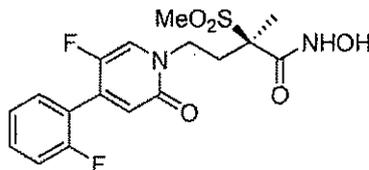
El compuesto del título (870 mg, 59,8%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de ácido (4-clorofenil)borónico (610 mg, 4,36 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 1, Etapa B. EM (CLEM) m/z 502 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17-1,28 (m, 2 H) 1,45-1,53 (m, 3 H) 1,56 (d, $J = 3,71$ Hz, 3 H) 1,60-1,72 (m, 3 H) 2,08-2,23 (m, 1 H) 3,07 (d, $J = 6,44$ Hz, 3 H) 3,48 (d, $J = 11,12$ Hz, 1 H) 3,67-3,85 (m, 1 H) 3,96-4,12 (m, 2 H) 4,88-4,97 (m, 1 H) 6,53 (d, $J = 7,61$ Hz, 1 H) 7,50-7,62 (m, 3 H) 8,00 (dd, $J = 13,07, 6,63$ Hz, 1 H) 11,50 (s, 1 H).

Etapa B) (2R)-4-[4-(4-Clorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

El compuesto del título (340 mg, 47,0%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de (2R)-4-[4-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (870 mg, 1,74 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 1, Etapa C. EM (CLEM) m/z 417 (M + 1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 2,13 (ddd, $J = 13,12, 11,27, 5,07$ Hz, 1 H) 2,37-2,45 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,76 (td, $J = 11,90, 5,07$ Hz, 1 H) 3,93-4,12 (m, 1 H) 6,53 (d, $J = 7,61$ Hz, 1 H) 7,49-7,66 (m, 4 H) 8,02 (d, $J = 6,63$ Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 10,95-11,17 (m, 1 H).

Ejemplo 4

(2R)-4-[5-Fluoro-4-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

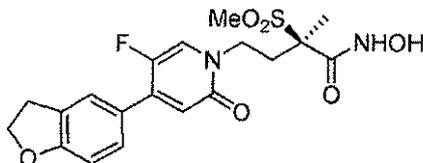
El compuesto del título (230 mg, 81,7%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de ácido (2-fluorofenil)borónico (122 mg, 0,871 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 1, Etapa B. EM (CLEM) m/z 485 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,21-1,28 (m, 2 H) 1,48-1,56 (m, 3 H) 1,58 (d, $J = 3,71$ Hz, 3 H) 1,63-1,74 (m, 3 H) 2,15-2,26 (m, 1 H) 3,10 (d, $J = 5,66$ Hz, 3 H) 3,34 (s, 1 H) 3,51 (d, $J = 10,73$ Hz, 1 H) 3,71-3,88 (m, 1 H) 3,99-4,15 (m, 2 H) 4,94-4,99 (m, 1 H) 6,50 (d, $J = 7,02$ Hz, 1 H) 7,31-7,40 (m, 2 H) 7,46-7,53 (m, 1 H) 7,56 (m, $J = 7,76, 7,76, 5,56, 1,76$ Hz, 1 H) 8,01 (dd, $J = 11,90, 5,85$ Hz, 1 H) 11,51 (d, $J = 3,32$ Hz, 1 H).

Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

El compuesto del título (68 mg, 36,0%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de (2R)-4-[5-fluoro-4-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (230 mg, 0,475 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 1, Etapa C. EM (CLEM) m/z 401 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,18 (td, $J = 12,15, 4,98$ Hz, 1 H) 2,47 (m, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 3,79 (td, $J = 11,85, 5,17$ Hz, 1 H) 4,07 (td, $J = 11,81, 4,68$ Hz, 1 H) 6,50 (d, $J = 7,02$ Hz, 1 H) 7,30-7,44 (m, 2 H) 7,46-7,64 (m, 2 H) 8,04 (d, $J = 6,05$ Hz, 1 H) 9,20-9,32 (m, 1 H) 10,99-11,17 (m, 1 H).

Ejemplo comparativo 5

(2R)-4-[4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A) (2R)-4-[4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

El compuesto del título (198 mg, 61,0%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de ácido 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilborónico (153 mg, 0,871 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 1, Etapa B. EM (CLEM) m/z 509 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,46-1,56 (m, 2 H) 1,58 (d, $J =$

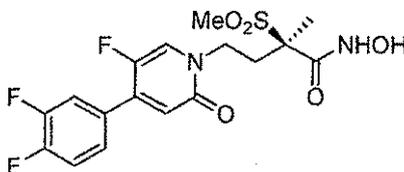
4,10 Hz, 3 H) 1,63-1,76 (m, 3 H) 2,12-2,27 (m, 1 H) 2,40-2,48 (m, 1 H) 3,10 (d, $J = 6,05$ Hz, 3 H) 3,23 (t, $J = 8,78$ Hz, 2 H) 3,35 (s, 1 H) 3,51 (d, $J = 12,10$ Hz, 1 H) 3,67-3,88 (m, 1 H) 3,98-4,15 (m, 2 H) 4,59 (t, $J = 8,78$ Hz, 2 H) 4,96 (d, $J = 2,73$ Hz, 1 H) 6,46 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H) 6,81-6,92 (m, 1 H) 7,28-7,39 (m, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,96 (dd, $J = 12,78, 6,73$ Hz, 1 H) 11,55 (s, 1 H).

5 Etapa B) (2R)-4-[4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

El compuesto del título (165 mg, 53,0%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de (2R)-4-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (198 mg, 0,389 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 1, Etapa C. EM (CLEM) m/z 425 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,16 (dd, $J = 5,56, 1,07$ Hz, 1 H) 2,36-2,49 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,23 (t, $J = 8,59$ Hz, 2 H) 3,66-3,86 (m, 1 H) 4,04 (dd, $J = 6,15, 0,88$ Hz, 1 H) 4,59 (t, $J = 8,78$ Hz, 2 H) 6,45 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H) 6,87 (d, $J = 8,39$ Hz, 1 H) 7,34 (dd, $J = 8,20, 1,95$ Hz, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,98 (d, $J = 6,83$ Hz, 1 H) 9,15-9,31 (m, 1 H) 11,01-11,19 (m, 1 H).

15 Ejemplo 6

(2R)-4-[4-(3,4-Difluorofenil-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



Etapa A) (2R)-4-[4-(3,4-Difluorometil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

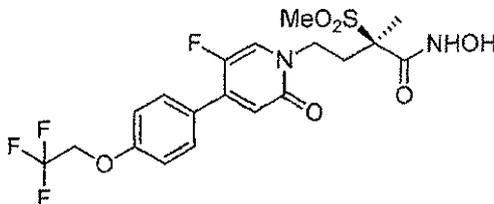
20 El compuesto del título (760 mg, 52,1%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de ácido (3,4-difluorofenil)borónico (596 mg, 3,78 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 1, Etapa B. EM (CLEM) m/z 503 (M+1).

Etapa B) (2R)-4-[4-(3,4-Difluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

25 El compuesto del título (350 mg, 55,0%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de (2R)-4-[4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (760 mg, 1,51 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 1, Etapa C. EM (CLEM) m/z 419 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,06-2,25 (m, 1 H) 2,38-2,48 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,68-3,87 (m, 1 H) 3,96-4,18 (m, 1 H) 6,60 (d, $J = 7,61$ Hz, 1 H) 7,37-7,52 (m, 1 H) 7,52-7,65 (m, 1 H) 7,65-7,84 (m, 1 H) 8,06 (d, $J = 6,63$ Hz, 1 H) 9,13-9,39 (m, 1 H) 11,08 (s, 1 H).

Ejemplo comparativo 7

(2R)-4-(5-Fluoro-2-oxo-4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



35 Etapa A) (2R)-4-(5-Fluoro-2-oxo-4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

El compuesto del título (860 mg, 78,6%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de ácido [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]borónico (554 mg, 2,52 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 1, Etapa B. EM (CLEM) m/z 565 (M+1).

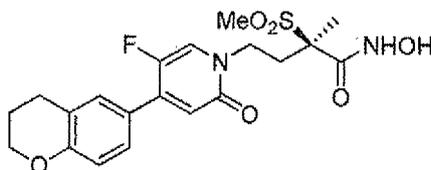
Etapa B) (2R)-4-(5-Fluoro-2-oxo-4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

El compuesto del título (310 mg, 42,3%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (860 mg,

1,52 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 1, Etapa C. EM (CLEM) m/z 419 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 2,06-2,22 (m, 1 H) 2,37-2,45 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,74 (td, $J = 11,76, 4,98$ Hz, 1 H) 3,93-4,10 (m, 1 H) 4,81 (c, $J = 8,98$ Hz, 2 H) 6,49 (d, $J = 7,61$ Hz, 1 H) 7,16 (d, $J = 8,98$ Hz, 2 H) 7,49-7,62 (m, 2 H) 7,98 (d, $J = 6,63$ Hz, 1 H) 9,21 (s a, 1 H) 11,07 (s,

Ejemplo comparativo 8

(2R)-4-[4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-6-il)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



10 Etapa A) (2R)-4-[4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-6-il)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

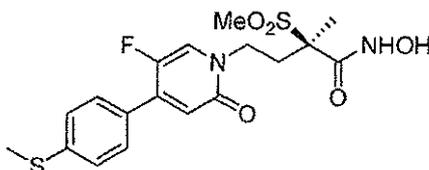
El compuesto del título (500 mg, 82,3%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de ácido 3,4-dihidro-2H-cromen-6-ilborónico (228 mg, 1,28 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 1, Etapa B. EM (CLEM) m/z 523 (M+1).

15 Etapa B) (2R)-4-[4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-6-il)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

20 El compuesto del título (240 mg, 57,1%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de (2R)-4-[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (500 mg, 0,957 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 1, Etapa C. EM (CLEM) m/z 439 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,52 (s, 3 H) 1,83-1,97 (m, 2 H) 2,12 (ddd, $J = 13,03, 11,27, 5,17$ Hz, 1 H) 2,34-2,44 (m, 1 H) 2,75 (t, $J = 6,34$ Hz, 2 H) 3,07 (s, 3 H) 3,71 (td, $J = 11,76, 5,17$ Hz, 1 H) 3,92-4,07 (m, 1 H) 4,08-4,20 (m, 2 H) 6,42 (d, $J = 7,61$ Hz, 1 H) 6,79 (d, $J = 8,39$ Hz, 1 H) 7,20-7,32 (m, 2 H) 7,94 (d, $J = 6,83$ Hz, 1 H) 9,20 (s a, 1 H) 11,07 (s, 1 H).

25 Ejemplo comparativo 9

(2R)-4-{5-Fluoro-4-[4-(metiltio)fenil]-2-oxopiridin-1(2H-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A) (2R)-4-{5-fluoro-4-[4-(metiltio)fenil]-2-oxopiridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo

30 Se añadió 1,4-dioxano (10 ml) y K_3PO_4 ac. 3 M (1,12 ml, 3,3 mmol) a un matraz que contenía ácido [4-(metiltio)fenil]borónico (0,283 g, 1,68 mmol), Pd(dppf) Cl_2 (82 mg, 0,112 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo, **T2**, (500 mg, 1,12 mmol) que se lavó abundantemente previamente con nitrógeno. La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de sílice de 40 g y un eluyente de EtOAc en n-heptano (0-100%), proporcionando el compuesto del título en forma de una goma (492 mg, 99%). EM (CLEM) m/z 442,1 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,17-1,27 (m, 3 H) 1,74 (s, 3 H) 2,38-2,61 (m, 5 H) 3,09 (s, 3 H) 3,88-4,02 (m, 1 H) 4,17-4,32 (m, 3 H) 6,57 (d, $J = 7,61$ Hz, 1 H) 7,21-7,34 (m, 3 H) 7,37-7,48 (m, 2 H).

Etapa B) ácido (2R)-4-{5-fluoro-4-[4-(metiltio)fenil]-2-oxopiridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico

40 Se añadió hidróxido de litio monohidrato (165 mg, 6,68 mmol) a una solución de (2R)-4-{5-fluoro-4-[4-(metiltio)fenil]-2-oxopiridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (0,492 g, 1,12 mmol) en THF:agua (1:1,14 ml) y la reacción se dejó en agitación a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se acidificó usando HCl ac. 4 M, proporcionando un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (339 mg, 73%). EM (CLEM) m/z 414,1 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 2,17 (ddd, $J = 13,42, 10,00, 5,07$ Hz, 1 H) 2,41-2,45 (m, 1 H) 2,49 (s, 3 H) 3,14 (s, 3 H) 3,78-4,15 (m, 2

H) 6,46 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,28-7,39 (m, 2 H) 7,43-7,55 (m, 2 H) 8,01 (d, J = 6,83 Hz, 1 H).

Etapa C) (2R)-4-{5-Fluoro-4-[4-(metiltio)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

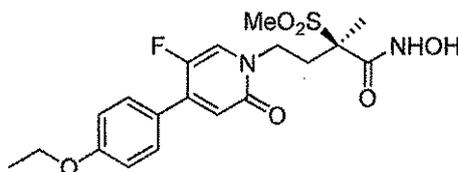
5 Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (450 μ l, 2,45 mmol), *O*-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (192 mg, 1,64 mmol) y HATU (447 mg, 1,23 mmol) a una solución de ácido (2R)-4-{5-fluoro-4-[4-(metiltio)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico (339 mg, 0,82 mmol) en DMF (10 ml). La reacción se dejó en agitación a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna de 40 g de sílice y un eluyente de EtOAc en *n*-heptano (0-100%), proporcionando el compuesto del título (420 mg, 100%). EM (CLEM) m/z 511,4 (M-1).

Etapa D) (2R)-4-{5-Fluoro-4-[4-(metiltio)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

15 Se añadió HCl acuoso (4 M, 3 ml) a una solución de (2R)-4-{5-fluoro-4-[4-(metiltio)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (437 mg, 0,852 mmol) en THF (10 ml) y la reacción se dejó en agitación a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y después se destiló azeotrópicamente con EtOAc y *n*-heptano varias veces, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (233 mg, 64%). EM (CLEM) m/z 429,1 (M+1). RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,69 (s, 3 H) 2,37 (ddd, J = 13,51, 10,59, 5,17 Hz, 1 H) 2,51 (s, 3 H) 2,57-2,74 (m, 1 H) 2,82 (s, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 3,97 (ddd, J = 13,12, 10,59, 5,56 Hz, 1 H) 4,27 (ddd, J = 13,03, 10,49, 5,17 Hz, 1 H) 6,68 (d, J = 7,22 Hz, 1 H) 7,25-7,40 (m, 2 H) 7,47-7,59 (m, 2 H) 7,90 (d, J = 6,05 Hz, 1 H).

20 Ejemplo 10

(2R)-4-[4-(4-Etoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



Etapa A) (2R)-4-[4-(4-Etoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo

25 El compuesto del título (320 mg, 64%) se obtuvo en forma de una goma a partir de ácido (4-etoxifenil)borónico (280 mg, 1,68 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-{5-fluoro-4-[4-(metiltio)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo, Ejemplo 9, Etapa A. EM (CLEM) m/z 440,3 (M+1). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,22 (t, J = 7,12 Hz, 3 H) 1,40 (t, J = 7,02 Hz, 3 H) 1,73 (s, 3 H) 2,36-2,61 (m, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 3,85-3,98 (m, 1 H) 4,07 (dd, J = 14,93, 7,12 Hz, 2 H) 4,25 (m, 3 H) 6,51-6,58 (m, 1 H) 6,93 (d, J = 8,98 Hz, 3 H) 7,22-7,31 (m, 1 H) 7,44 (d, J = 7,02 Hz, 1 H).

30 Etapa B) Ácido (2R)-4-[4-(4-Etoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico

35 Se añadió hidróxido de litio (108 mg, 4,37 mmol) a una solución de (2R)-4-[4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo (320 mg, 0,728 mmol) en tetrahydrofurano:agua (1:1, 20 ml) y la reacción se dejó en agitación a ta hasta que se completó. La mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 4 M y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (220 mg, 73%). EM (CLEM) m/z 412,2 (M+1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26-1,40 (m, 3 H) 1,54 (s, 3 H) 2,07-2,26 (m, 1 H) 2,43 (d, J = 6,24 Hz, 1 H) 3,14 (s, 3 H) 3,83-4,15 (m, 4 H) 6,42 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 6,93-7,07 (m, 2 H) 7,50 (dd, J = 8,68, 1,85 Hz, 2 H) 7,97 (d, J = 6,83 Hz, 1 H).

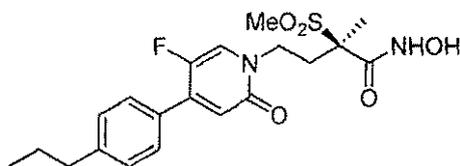
40 Etapa C) (2R)-4-[4-(4-Etoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

El compuesto del título (273 mg, 100%) se obtuvo a partir de ácido (2R)-4-[4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico (220 mg, 0,535 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-{5-fluoro-4-[4-(metiltio)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 9, Etapa C. EM (CLEM) m/z 509,4 (M+1).

45 Etapa D) (2R)-4-[4-(4-Etoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

50 El compuesto del título (205 mg, 83%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de (2R)-4-[4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (297 mg, 0,582 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-{5-fluoro-4-[4-(metiltio)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 9, Etapa D. EM (CLEM) m/z 427,2 (M+1). RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,40 (t, J = 6,93 Hz, 3 H) 1,69 (s, 3 H) 2,28-2,42 (m, 1 H) 2,54-2,69 (m, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 3,86-3,99 (m, 1 H) 4,09 (c, J = 7,02 Hz, 2 H) 4,18-4,32 (m, 1 H) 6,60 (d, J = 7,42 Hz, 1 H) 7,01 (d, J = 8,98 Hz, 2 H) 7,54 (dd, J = 8,78, 1,56 Hz, 2 H) 7,82 (d, J = 6,24 Hz, 1 H).

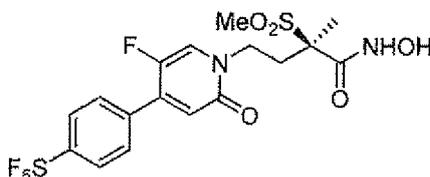
Ejemplo 11

(2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-(4-propilfenil)piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamidaEtapa A) (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-(4-propilfenil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

5 El compuesto del título (75,5 mg, 21%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (360 mg, 0,697 mmol) y ácido (4-propilfenil)borónico (171 mg, 1,04 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-[5-fluoro-4-[4-(metiltio)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo, Ejemplo 9, Etapa A. EM (CLEM) m/z 507,4(M-1).

10 Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-(4-propilfenil)piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

15 El compuesto del título (58 mg, 94%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(4-propilfenil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (75 mg, 0,15 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-[5-fluoro-4-[4-(metiltio)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 9, Etapa D. EM (CLEM) m/z 425,2 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,89-1,00 (m, 3 H) 1,57-1,76 (m, 5 H) 2,29-2,45 (m, 1 H) 2,55-2,69 (m, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 3,86-4,04 (m, 1 H) 4,17-4,34 (m, 1 H) 6,63 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 8,00 Hz, 2 H) 7,44-7,55 (m, 2 H) 7,85 (d, J = 5,85 Hz, 1 H).

Ejemplo comparativo 12(2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-[4-(pentafluoro-6 λ -sulfanil)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

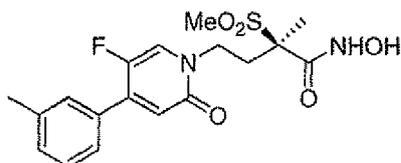
20 Etapa A) (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-[4-(pentafluoro-6 λ -sulfanil)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

25 Se añadió 1,4-dioxano a 1-bromo-4-(pentafluoro-6 λ -sulfanil)benzoceno (500 mg, 1,77 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (628 mg, 2,47 mmol), acetato potásico (347 mg, 3,53 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (130 mg, 0,177 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. Se añadieron (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (456 mg, 0,883 mmol) y Na₂CO₃ ac. (2,0 N, 1,77 ml, 3,53 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna de 40 g de sílice y un eluyente de EtOAc en n-heptano (0-100%), proporcionando el compuesto del título (205 mg, 39,2%). EM (CLEM) m/z 591,4 (M-1).

30 Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-[4-(pentafluoro-6 λ -sulfanil)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

35 Se añadió HCl acuoso (1,0 M) a una solución de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(pentafluoro-6 λ -sulfanil)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (81 mg, 0,14 mmol) y la reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (70 mg, 100%). EM (CLEM) m/z 509,1 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,06-2,26 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,70-3,89 (m, 1 H) 3,97-4,14 (m, 1 H) 6,64 (d, J = 7,41 Hz, 1 H) 7,81 (d, 2 H) 8,04 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 8,11 (d, J = 6,44 Hz, 1 H).

40 **Ejemplo 13**(2R)-4-[5-Fluoro-4-(3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



Etapa A) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

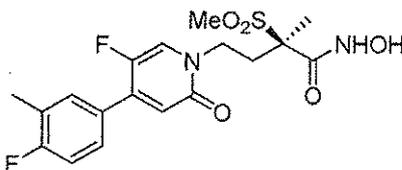
5 El compuesto del título (510 mg, 55%) se obtuvo en forma de una goma a partir de ácido (3-metilfenil)borónico (384 mg, 2,82 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 1, Etapa B. EM (CLEM) *m/z* 479,4 (M-1).

Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

10 El compuesto del título (255 mg, 61%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (510 mg, 1,06 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-[5-fluoro-4-[4-(metiltio)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 9, Etapa D. EM (CLEM) *m/z* 397,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,70 (s, 3 H) 2,28-2,44 (m, 4 H) 2,62 (dd, J = 10,44, 5,37 Hz, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 3,96 (ddd, J = 12,98, 10,63, 5,46 Hz, 1 H) 4,19-4,35 (m, 1 H) 6,64 (d, J = 7,22 Hz, 1 H) 7,27-7,45 (m, 4 H) 7,88 (d, J = 5,85 Hz, 1 H).

Ejemplo 14

(2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida .



20 Etapa A) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

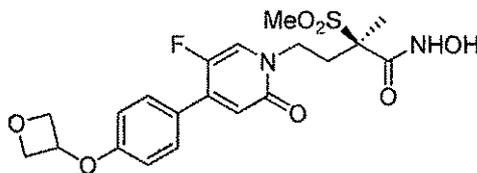
El compuesto del título (360 mg, 38%) se obtuvo en forma de una goma a partir de ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico (434 mg, 2,82 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 1, Etapa B. EM (CLEM) *m/z* 497,0(M-1).

25 Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

30 El compuesto del título (271 mg, 91%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (360 mg, 0,722 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-[5-fluoro-4-[4-(metiltio)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 9, Etapa D. EM (CLEM) *m/z* 415,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 2,13 (ddd, J = 13,12, 11,17, 4,98 Hz, 1 H) 2,26 (s, 3 H) 2,40-2,45 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,75 (td, J = 11,85, 5,17 Hz, 1 H) 4,02 (td, J = 11,85, 4,98 Hz, 1 H) 6,49(d, J = 7,61 Hz, 1 H) 7,20-7,28 (m, 1 H) 7,38-7,45 (m, 1 H) 7,50 (d, J = 7,41 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 6,63 Hz, 1 H).

Ejemplo comparativo 15

5-Fluoro-1-[(3R)-3-(hidroxiamino)-3-(metilsulfonyl)butil]-4-[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]piridin-2(1H)-ona



35 Etapa A) 3-(4-Bromofenoxi)oxetano

Se añadieron 4-bromofenol (2,5 g, 14,5 mmol) y K₂CO₃ (5,459, 39,4 mmol) a una solución de 4-

metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilo (3,00 g, 13,1 mmol) en DMF (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 100 °C y se agitó a esta temperatura durante 24 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título. EM (CGEM) *m/z* 228. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

5 Etapa B) 4,4,5,5-Tetrametil-2-[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano

El compuesto del título (3,11 g, 86%) se obtuvo a partir de 3-(4-bromofenoxi)oxetano (3,00 g, 13,1 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-tetrazol, Ejemplo 1, Etapa A. EM (CGEM) *m/z* 276, RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,31 (s, 12 H) 4,70-4,79 (m, 2 H) 4,91-5,00 (m, 2 H) 5,18-5,27 (m, 1 H) 6,67 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,73 (d, J = 8,78 Hz, 2 H).

10 Etapa C) 5-Fluoro-1-[(3R)-3-(metilsulfonyl)-3-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)amino]butil]-4-[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]piridin-2(1H)-ona

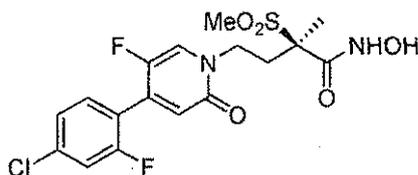
Se añadieron 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) a un matraz que contenía (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3** (287 mg, 0,56 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (301 mg, 1,09 mmol), Pd(PPh₃)₄ (65 mg, 0,06 mmol) y carbonato potásico (230 mg, 1,67 mmol), que se lavó abundantemente previamente con N₂. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante una noche. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando dos columnas de 12 g de gel de sílice. La primera columna se eluyó con metanol en diclorometano (0-20%). La segunda columna se eluyó con EtOAc en n-heptano (0-100%) seguido de metanol en diclorometano (0-20%), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (164 mg, 54%). EM (CLEM) *m/z* 537,4 (M-1).

20 Etapa D) 5-Fluoro-1-[(3R)-3-(hidroxiamino)-3-(metilsulfonyl)butil]-4-[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]piridin-2(1H)-ona

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 5-fluoro-1-[(3R)-3-(metilsulfonyl)-3-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)amino]butil]-4-[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]piridin-2(1H)-ona (164 mg, 0,304 mmol) en DCM (10 ml). La reacción se dejó en agitación a ta durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en diclorometano y n-heptano y se concentró de nuevo, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido. (113 mg, 82%). EM (CLEM) *m/z* 455,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,69 (s, 3 H) 2,35 (ddd, J = 13,66, 10,63, 5,17 Hz, 1 H) 2,53-2,67 (m, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 3,91 (ddd, J = 12,98, 10,63, 5,27 Hz, 1 H) 4,16-4,30 (m, 1 H) 4,69 (dd, J = 7,51, 4,78 Hz, 2 H) 5,02 (t, J = 6,73 Hz, 2 H) 5,33 (t, J = 5,46 Hz, 1 H) 6,58 (d, J = 7,42 Hz, 1 H) 6,85-6,91 (m, 2 H) 7,55 (dd, J = 8,68, 1,85 Hz, 2 H) 7,80 (d, J = 6,24 Hz, 1 H).

Ejemplo 16

30 (2R)-4-[4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



Etapa A) ácido (2R)-4-[4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico

A un matraz de 3 l con agitación mecánica se le añadió (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo, **T2** (100 g, 225 mmol), ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (25,5 g, 146 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (4,93 g, 6,74 mmol). El matraz se purgó con N₂ y después se añadieron 2-metiltetrahydrofurano desgasificado (1 l) y K₃PO₄ ac. 3 M (225 ml, 674 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió más cantidad de ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico (25,5 g, 146 mmol) y la reacción se dejó calentar durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar a ta y la fase acuosa se separó. La fase orgánica se pasó a través de una capa de celite y se puso de nuevo en el recipiente de reacción. Se añadió hidróxido de litio (28 g, 667 mmol) en agua (700 ml), la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar y la fase acuosa se separó. A la fase acuosa se le añadió Celite y la mezcla se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se puso en un matraz con un agitador en la parte superior, se acidificó cuidadosamente con HCl ac. 4 M y se calentó a 50 °C con agitación hasta que se formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (68,7 g, 74%). EM (CLEM) *m/z* 420,6 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 2,18 (ddd, J = 13,17, 10,24, 5,07 Hz, 1 H) 2,41-2,45 (m, 1 H) 3,10-3,19 (s, 3 H) 3,87-4,08 (m, 2 H) 6,47 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 8,39, 1,95 Hz, 1 H) 7,48-7,56 (m, 1 H) 7,60 (dd, J = 9,95, 1,95 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 6,05 Hz, 1 H).

Etapa B) (2R)-4-[4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

Se añadieron N-metilmorfolina (54 ml, 491 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (43,1 g, 245 mmol) a una solución de ácido (2R)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico (68,7 g, 164 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (1 l) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (28,8 g, 245 mmol) y la reacción se dejó en agitación a ta durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo en bruto se purificó a través de cromatografía en columna usando gel de sílice y eluyendo con EtOAc al 40% en n-heptano (4 l) y EtOAc (6 l). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron, proporcionando el compuesto del título en forma de una suspensión gomosa de color blanco. (74,82 g,

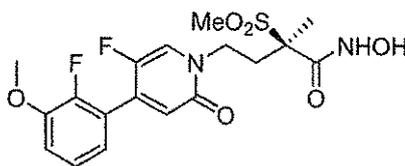
88%). EM (CLEM) m/z 517,9 (M-1).

Etapa C) (2R)-4-[4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

Se añadieron agua (312 ml) y HCl ac. 1 N (23,9 ml, 23,9 mmol) a una solución de (2R)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (74,7 g, 144,1 mmol) en etanol (126 ml). La reacción se calentó a 70 °C y se agitó a esta temperatura durante una noche. La reacción se dejó enfriar, el sólido se recogió por filtración y se lavó con agua hasta que el filtrado tuvo un pH de ~5. El sólido se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (46,48 g, 74%). EM (CLEM) m/z 435,6 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H) 2,09-2,21 (m, 1 H) 2,44(d, J = 5,27 Hz, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 3,77 (td, J = 11,90, 5,07 Hz, 1 H) 4,04 (td, J = 11,95, 4,98 Hz, 1 H) 6,51 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J = 8,29, 2,05 Hz, 1 H) 7,50-7,56 (m, 1 H) 7,62 (dd, J = 9,95, 1,95 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 5,85 Hz, 1 H) 9,22 (s, 1 H) 11,05 (s, 1 H).

Ejemplo 17

(2R)-4-[5-fluoro-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



15 Etapa A) ácido (2R)-4-[5-Fluoro-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico

Se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (5,90 g, 7,22 mmol) a una mezcla de (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo, **T2** (29,63 g, 66,55 mmol), ácido (2-fluoro-3-metoxifenil)borónico (18,50 g, 108,9 mmol) y fosfato potásico tribásico (54,5 g, 205 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (450 ml) y agua desionizada (225 ml). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante una noche. La reacción se dejó enfriar a ta. La fase acuosa se separó en los productos orgánicos y los productos orgánicos se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron (MgSO₄) y se filtraron. Darco® G-60- malla 100, al filtrado se le añadió polvo y se agitó durante 1 h. Los sólidos se retiraron por filtración sobre celite y la capa de filtro se lavó con EtOAc (~300 ml). Los filtrados combinados se concentraron, proporcionando un aceite de color rojo (30,62 g). El aceite se disolvió en 2-metiltetrahydrofurano (450 ml) y agua desionizada (225 ml). A la mezcla se le añadió hidróxido potásico (26,1 g, 465 mmol), la reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante una noche. La reacción se dejó enfriar a ta. La fase acuosa se separó y se lavó con éter dietílico (2 x 200 ml). La fase acuosa se acidificó lentamente mientras se agitaba usando HCl concentrado a un pH de 1 y la suspensión se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con agua (3 x 100 ml) y hexanos (3 x 300 ml). Los sólidos se secaron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (26,49 g, 94,54%). EM (CLEM) m/z 416,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,14-2,28 (m, 0 H) 2,42-2,54 (m, 1 H) 3,18 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 3,90-4,09 (m, 2 H) 6,44 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 6,92-7,04 (m, 1 H) 7,20-7,36 (m, 2 H) 8,06 (d, J = 5,95 Hz, 1 H) 13,90 (s a, 1 H).

Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

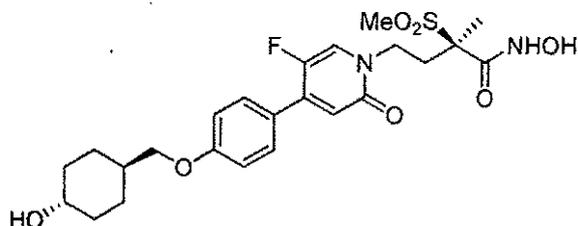
35 Se añadió N-metilmorfolina (11 ml, 96,2 mmol) a una solución de CDMT (13,5 g, 116 mmol) y ácido (2R)-4-[5-fluoro-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico (26,49 g, 63,77 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (640 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. A la reacción se le añadió THP-hidroxiilamina (13,5 g, 116 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a ta. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado (500 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), después se secó (MgSO₄) y se filtró. Al filtrado se le añadió polvo, Darco G-60, malla -100, y la suspensión se agitó durante 1 h. El carbón se retiró por filtración a través de un lecho de celite y la capa de filtro se lavó con EtOAc (1 l). El filtrado se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento-blanco (30,49, 92,93%). EM (CLEM) m/z 513,9 (M-1).

45 Etapa C) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

Se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (190 mg, 0,76 mmol) a una solución de (2R)-4-[5-fluoro-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (777 mg, 1,51 mmol) en etanol (15 ml). La reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante una noche. A la solución se le añadió más cantidad de p-toluenosulfonato de piridinio (118 mg, 0,47 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. La reacción se dejó enfriar a ta y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con etanol (15 ml) y hexanos (15 ml) y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (413 mg, 63,5%). EM (CLEM) m/z 431,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (s, 1 H) 2,08-2,25 (m, 0 H) 2,41-2,56 (m, 1 H) 3,02-3,19 (m, 3 H) 3,71-3,85 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,98-4,13 (m, 1 H) 6,47 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 6,93-7,08 (m, 1 H) 7,19-7,36 (m, 2 H) 8,04 (d, J = 5,66 Hz, 1 H) 9,24 (d, J = 1,56 Hz, 1 H) 11,07 (d, J = 1,56 Hz, 1 H).

Ejemplo comparativo 18

(2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

**Etapa A) 4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexanocarboxilato de etilo**

5 Se añadió 4-toluenosulfonato de piridinio (2,57 g, 10,2 mmol) a una solución de 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (8,8 g, 5110 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (8,60 g, 102 mmol) en DCM (200 ml) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de sílice de 200 g usando un eluyente de EtOAc en hexanos (5-10%) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite transparente (11,1 g, 85%).

Etapa B) [cis-4-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metanol y (+/-)-[trans-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metanol

15 Se añadió borohidruro sódico (3,69 g, 97,5 mmol) a una solución de 4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (2,50 g, 9,75 mmol) en etanol (100 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta según el baño de hielo finalizó. Después de 2 días, la reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió mediante la adición de HCl ac. 1 N hasta que la efervescencia cesó, pH 5-6. La reacción se concentró y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación sobre una columna de gel de sílice de 100 g y un eluyente de EtOAc en hexanos (10-40%) proporcionó los dos conjuntos de enantiómeros en forma de sus aceites transparentes.

(+/-)-[cis-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metanol (387 mg, 18%).

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,30-1,65 (m, 12 H) 1,64-1,76 (m, 1 H) 1,76-1,94 (m, 3 H) 3,33-3,64 (m, 3 H) 3,80-4,01 (m, 2 H) 4,59-4,75 (m, 1 H).

25 (+/-)-[trans-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metanol (824, 39,4%) RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,86-1,11 (m, 2 H) 1,16-1,31 (m, 1 H) 1,31-1,64 (m, 7H) 1,64-1,77 (m, 1 H) 1,78- 1,93 (m, 3 H) 1,99-2,14 (m, 2 H) 3,35-3,67 (m, 4 H) 3,80-4,04 (m, 1 H) 4,63-4,79 (m, 1 H).

Etapa C) 2-[(trans-4-{[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil}ciclohexil)oxi]tetrahidro-2H-pirano

30 Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,1 ml, 10,5 mmol) a una solución de [trans-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metanol (2,05 g, 9,57 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (2,3 g, 10,7 mmol), trifetilfosfina (2,76 g, 10,5 mmol) y trietilamina (1,5 ml, 10,5 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. Se añadió agua (200 ml) y la reacción se extrajo con EtOAc (600 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con NaOH ac. 1 M (4 x 100 ml) y salmuera, después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un eluyente de EtOAc al 20% en hexanos, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,9 g, 48%). EM (IQPA) m/z 417,3 (M+1).

Etapa D) (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(4-[(trans-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo

40 Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (350 mg, 0,431 mmol) a una solución de (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo (1,6 g, 3,6 mmol), 2-[(trans-4-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil}ciclohexil)oxi]tetrahidro-2H-pirano (1,9 g, 4,49 mmol) y fosfato potásico tribásico (2,9 g, 10,8 mmol) en 2-metil tetrahidrofurano/agua (5:1, 240 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 h. La reacción se dejó enfriar a ta y se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño claro (1,4 g, 64%). EM (CLEM) m/z 608,2 (M+1).

Etapa E) ácido (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-(4-[(trans-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi)-fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico

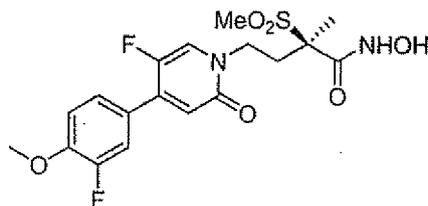
50 Se añadió hidróxido de litio acuoso (2,0 M, 5,8 ml, 2,3 mmol) a una solución de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(4-[(trans-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi)-fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo (1,4 g, 2,3 mmol) en etanol (40 ml). La reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se acidificó a un pH de ~3 con HCl ac. 1,0 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,28 g, 98%). EM (CLEM) m/z 580,3 (M+1).

Etapa F) (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-(4-[[trans-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi]-fenil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

Se añadió *N*-metil morfolina (340 μ l, 3,09 mmol) a una suspensión de ácido (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(4-[[trans-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi]-fenil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico (1,28 g, 2,21 mmol), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (510 mg, 2,87 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (30 ml) y la reacción se agitó durante 1 h a ta. Se añadió *O*-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (61 mg, 0,52 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a ta. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un eluyente de EtOAc en *n*-heptano (75-100%), proporcionando el compuesto del título en forma de un resto de color pardo claro (700 mg, 46%). EM (CLEM) m/z 677,4 (M+1).

Etapa G) (2R)-4-[5-fluoro-4-{4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

Se añadió ácido clorhídrico (4,0 M en 1,4-dioxano, 1,7 ml, 6,63 mmol) a una solución de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(4-[[trans-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi]fenil)-piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (450 mg, 0,66 mmol) en 1,4-dioxano:DCM:agua (2:2:1, 5 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trituró en etanol (10 ml) durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol (5 ml) y se secó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (110 mg, 33%). EM (CLEM) m/z 511,1 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97-1,19 (m, 4 H) 1,54 (s, 3 H) 1,58-1,72 (m, 1 H) 1,72-1,89 (m, 4 H) 2,04-2,23 (m, 1 H) 2,41 (m, 1 H) 3,08 (s, 3H) 3,18-3,40 (m, 1 H) 3,65-3,84 (m, 3H) 4,01 (td, J = 11,61, 4,88 Hz, 1 H) 4,49 (s a, 1 H) 6,45 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 6,94-7,06 (m, 2 H) 7,36-7,54 (m, 2 H) 7,96 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 11,07 (s, 1 H) 11,12 (s, 1 H).

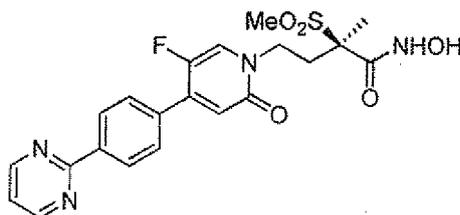
Ejemplo 19**(2R)-4-[5-Fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida****Etapa A) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida**

Se añadió Pd EncatTM (580 mg, 0,17 mmol) a una mezcla de carbonato potásico (723 mg, 5,2 mmol), ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (318 mg, 2,1 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (900 mg, 1,7 mmol) en 1,4-dioxano:agua (5:1, 24 ml). La reacción se calentó a 80 °C y se dejó en agitación a esta temperatura durante una noche. La reacción se filtró a través de una capa de celite, que se lavó con metanol (250 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un eluyente de EtOAc en heptanos (20-100%), después metanol al 10% en EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un resto de color castaño claro (800 mg, 99%). EM (CLEM) m/z 495,1 (M-1).

Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

El compuesto del título (400 mg, 58%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (800 mg, 1,65 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-{4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 18, Etapa G. EM (CLEM) m/z 413,1 (M+1), RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 2,06-2,18 (m, 1 H) 2,38-2,47 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,74 (td, J = 12,00, 4,88 Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 4,02 (td, J = 11,85, 4,98 Hz, 1 H) 6,52 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,21-7,31 (m, 1 H) 7,34-7,51 (m, 2 H) 7,99 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 9,20 (s, 1 H) 11,06 (s a, 1 H).

Ejemplo comparativo 20**(2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida**



Etapa A) 2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirimidina

Una solución desgasificada de 2-bromopirimidina (1,5 g, 9,4 mmol), 2,2'-(1,4-fenileno)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (5,1 g, 16,0 mmol), K_3PO_4 ac. 1,0 M (28,3 ml, 28,3 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (330 mg, 0,31 mmol) en DMF (140 ml) se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un eluyente de EtOAc al 17% en n-heptano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,7 g, 28%). EM (CLEM) m/z 283,1 (M+1). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 (s, 12 H) 7,19 (t, J = 4,68 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 8,00 Hz, 2 H) 8,43 (d, J = 7,81 Hz, 2 H) 8,81 (d, J = 4,68 Hz, 2 H).

Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo

El compuesto del título (278 mg, 87%) se obtuvo en forma de un sólido de color castaño claro a partir de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirimidina (270 mg, 0,94 mmol) y (2R)-4-[5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo, **T2**, (300 mg, 0,67 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(4-[[trans-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi]fenil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo, Ejemplo 18, Etapa D. EM (CLEM) m/z 474,2 (M+1).

Etapa C) ácido (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico

El compuesto del título (250 mg, 98%) se obtuvo en forma de una goma de color pardo claro a partir de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (270 mg, 0,57 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de ácido (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(4-[[trans-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi]fenil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico, Ejemplo 18, Etapa E. EM (CLEM) m/z 446,1 (M+1). RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,73 (s, 3 H) 2,39-2,51 (m, 1 H) 2,62-2,75 (m, 1 H) 3,17 (s, 3 H) 4,20-4,46 (m, 2 H) 6,86 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 7,65 (t, J = 5,07 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 7,02 Hz, 2 H) 8,09 (d, J = 5,85 Hz, 1 H) 8,53 (d, J = 8,39 Hz, 2 H) 9,06 (d, J = 4,88 Hz, 2 H).

Etapa D) (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

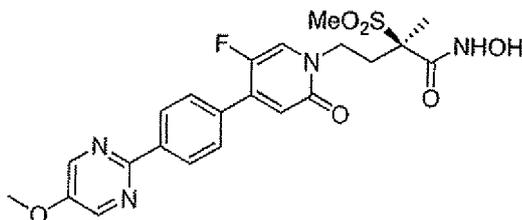
El compuesto del título (290 mg, 94%) se obtuvo en forma de una goma de color pardo claro a partir de ácido (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico (250 mg, 0,56 mmol) y O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (87 mg, 0,74 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(4-[[trans-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi]fenil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 18, Etapa F. EM (CLEM) m/z 543,0 (M+1).

Etapa E) (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

El compuesto del título (80 mg, 30%) se obtuvo en forma de un sólido de color castaño a partir de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (312 mg, 0,57 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-[[trans-4-hidroxiciclohexil]metoxi]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 18, Etapa G. EM (CLEM) m/z 461,1 (M+1). RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,70 (s, 3 H) 2,31-2,45 (m, 1 H) 2,56-2,71 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 3,87-4,01 (m, 1 H) 4,19-4,33 (m, 1 H) 6,70 (d, J = 7,42 Hz, 1 H) 7,38 (t, J = 4,88 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J = 8,59, 1,76 Hz, 2 H) 7,87 (d, J = 6,05 Hz, 1 H) 8,53 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,87 (d, J = 4,88 Hz, 2 H).

Ejemplo comparativo 21

(2R)-4-[5-Fluoro-4-[4-(5-metoxipirimidin-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A) 5-Metoxi-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirimidina

5 El compuesto del título (700 mg, 17%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de 2-cloro-5-metoxipirimidina (1,85 g, 12,8 mmol) y 2,2'-(1,4-fenileno)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (6,9 g, 21,0 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirimidina, Ejemplo 20, Etapa A. EM (CLEM) m/z 313,1 (M+1). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,33 (s, 12 H) 3,93 (s, 3 H) 7,83-7,90 (m, 2 H) 8,28-8,34 (m, 2 H) 8,45 (s, 2 H).

Etapa B) (2R)-4-{5-Fluoro-4-[4-(5-metoxipirimidin-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

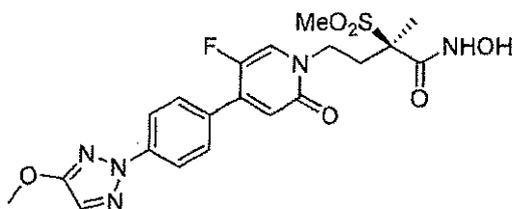
10 El compuesto del título (900 mg, 95%) se obtuvo en forma de un sólido de color castaño a partir de 5-metoxi-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirimidina (719 mg, 2,3 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (850 mg, 1,65 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19 Etapa A, EM (CLEM) m/z 573,2 (M+1).

Etapa C) (2R)-4-{5-Fluoro-4-[4-(5-metoxipirimidin-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

20 El compuesto del título (50 mg, 6%) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro a partir de (2R)-4-{5-fluoro-4-[4-(5-metoxipirimidin-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (900 mg, 1,57 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-{4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 18, Etapa G. EM (CLEM) m/z 491,1 (M+1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,53 (s, 3 H) 2,08-2,19 (m, 1 H) 2,39-2,48 (m, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 3,69-3,78 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 3,96-4,08 (m, 1 H) 6,56 (d, J = 7,71 Hz, 1 H) 7,67 (m, J = 8,70, 2,00 Hz, 2 H) 8,01 (d, J = 6,54 Hz, 1 H) 8,34-8,38 (m, 2 H) 8,64 (s, 2 H) 9,19 (d a, J = 1,80 Hz, 1 H) 11,04 (d a, J = 1,90 Hz, 1 H).

Ejemplo comparativo 22

(2R)-4-{5-Fluoro-4-[4-(4-metoxi-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



30 Etapa A) 2-(4-Bromofenil)-4-metoxi-2H-1,2,3-triazol

35 Se añadió carbonato de cesio (4,5 g, 13,7 mmol) a una solución de 2-(4-bromofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-ol (1,1 g, 4,6 mmol) y yoduro de metilo (0,36 ml, 5,7 mmol) en THF (50 ml). La reacción se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 h. A la reacción se le añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre carbonato potásico, se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (1,1 g, 95%). RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 3,98 (s, 3 H) 7,39 (s, 1 H) 7,55-7,62 (m, 2 H) 7,79-7,86 (m, 2 H).

Etapa B) 4-Metoxi-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol

40 Se añadió Pd(dppf)Cl $_2$ (0,71 g, 0,87 mmol) a una mezcla de 2-(4-bromofenil)-4-metoxi-2H-1,2,3-triazol (1,1 g, 2,6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1,3 g, 5,2 mmol), acetato potásico (1,3 g, 13,0 mmol), en 2-metil tetrahidrofurano:agua (5:1, 60 ml). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 h. La reacción se dejó enfriar a ta y se añadió agua (50 ml). La reacción se filtró a través de celite, que se lavó con EtOAc (150 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, y el material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un eluyente de EtOAc en n-heptano (10-60%), proporcionando el compuesto del

título en forma de un sólido de color castaño claro (1,2 g, 92%). EM (CLEM) m/z 302,3 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,33 (s, 12 H) 4,01 (s, 3 H) 7,40 (s, 1 H) 7,78-7,84 (m, 2 H) 7,88-7,95 (m, 2 H).

Etapa C) (2R)-4-{5-Fluoro-4-[4-(4-metoxi-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

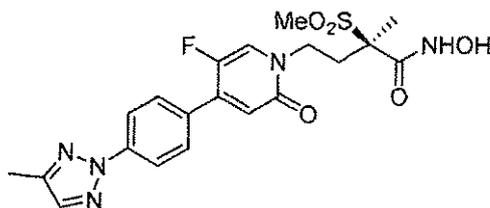
- 5 El compuesto del título (1,15 mg, 88%) se obtuvo en forma de un sólido de color castaño a partir de 4-metoxi-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol (0,98 g, 1,4 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (1,2 g, 2,3 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19 Etapa A. EM (CLEM) m/z 562,0 (M+1).

Etapa D) (2R)-4-{5-Fluoro-4-[4-(4-metoxi-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

- 15 El compuesto del título (700 mg, 70%) se obtuvo en forma de un sólido de color castaño claro a partir de (2R)-4-(5-fluoro-4-[4-(4-metoxi-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (1,15 g, 2,04 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-(5-fluoro-4-[4-(trans-4-hidroxiclohexil)metoxi]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 18, Etapa G. EM (CLEM) m/z 480,2 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,53 (s, 3 H) 2,07-2,18 (m, 1 H) 2,39-2,48 (m, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 3,69-3,77 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 3,97-4,08 (m, 1 H) 6,54 (d, J = 7,62 Hz, 1 H) 7,65-7,73 (m, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 7,90-7,98 (m, 2 H) 8,03 (d, J = 6,64 Hz, 1 H) 11,06 (s a, 1 H).

Ejemplo comparativo 23

(2R)-4-(5-Fluoro-4-[4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



- 25 Etapa A) 4-Metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol

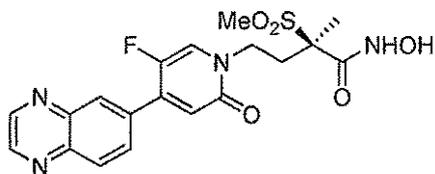
- Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (592 mg, 0,718 mmol) a una solución de acetato potásico (705 mg, 7,18 mmol), 2-(4-bromofenil)-4-metil-2H-1,2,3-triazol (600 mg, 2,52 mmol), y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (729 mg, 2,87 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 h. La reacción se filtró a través de celite, y la capa de filtro se lavó con EtOAc (150 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida, y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc en n-heptano (10-60%), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño claro (720 mg, 98%). EM (CLEM) m/z 286,2 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,32 (s, 12 H) 2,36 (s, 3 H) 7,66 (s, 1 H) 7,77-7,84 (m, 2 H) 7,92-8,00 (m, 2 H).

- 35 Etapa B) (2R)-4-{5-Fluoro-4-[4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

- El compuesto del título (0,99 g, 98%) se obtuvo en forma de una goma a partir de 4-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2H-1,2,3-triazol (0,70 g, 2,4 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (0,90 g, 2,0 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. EM (CLEM) m/z 546,5 (M+1).

Etapa C) (2R)-4-{5-Fluoro-4-[4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

- 45 El compuesto del título (450 mg, 53%) se obtuvo en forma de un sólido de color castaño a partir de (2R)-4-(5-fluoro-4-[4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (0,99 g, 1,81 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-(5-fluoro-4-[4-(trans-4-hidroxiclohexil)metoxi]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 18, Etapa G. EM (CLEM) m/z 464,2 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,53 (s, 3 H) 2,06-2,20 (m, 1 H) 2,33 (s a, 3 H) 2,38-2,49 (m, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 3,68-3,80 (m, 1 H) 3,90-4,11 (m, 1 H) 6,55 (d, J = 7,61 Hz, 1 H) 7,65-7,76 (m, 2 H) 7,90 (s a, 1 H) 7,96-8,10 (m, 2 H) 11,05 (s a, 1 H).

Ejemplo comparativo 24(2R)-4-(5-Fluoro-2-oxo-4-quinoxalin-6-ilpiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamidaEtapa A) (2R)-4-(5-Fluoro-2-oxo-4-quinoxalin-6-ilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

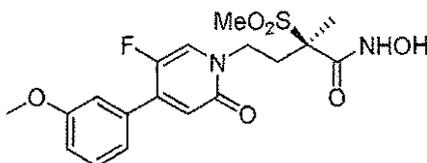
- 5 El compuesto del título (480 mg, 95%) se obtuvo en forma de una goma de color pardo claro a partir de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina (347 mg, 1,36 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (500 mg, 0,97 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19 Etapa A. EM (CLEM) *m/z* 517,1 (M+1).

- 10 Etapa B) (2R)-4-(5-Fluoro-2-oxo-4-quinoxalin-6-ilpiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

- 15 El compuesto del título (110 mg, 28%) se obtuvo en forma de un sólido de color castaño claro a partir de (2R)-4-(5-fluoro-2-oxo-4-quinoxalin-6-ilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (0,48 g, 0,93 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-{4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 18, Etapa G. EM (CLEM) *m/z* 433,2 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 2,09-2,19 (m, 1 H) 2,44-2,52 (m, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 3,73-3,84 (m, 1 H) 4,04 (m, 1 H) 6,71 (d, J = 7,61 Hz, 1 H) 7,99 (dt, J = 8,76, 1,96 Hz, 1 H) 8,06-8,10 (m, 1 H) 8,17 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 8,26 (t, J = 1,71 Hz, 1 H) 8,89-9,05 (m, 2 H) 9,20 (s a, 1 H) 11,03 (s a, 1 H).

Ejemplo 25

- 20 (2R)-4-[5-Fluoro-4-(3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

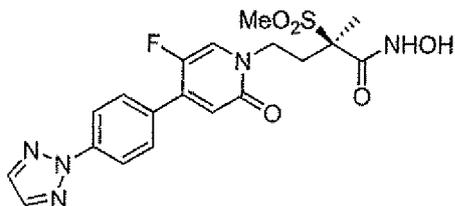
Etapa A) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

- 25 El compuesto del título (800 mg, 99%) se obtuvo en forma de una goma de color castaño claro a partir de ácido (3-metoxifenil)borónico (318 mg, 2,09 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (900 mg, 1,74 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. EM (CLEM) *m/z* 495,1 (M+1).

Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

- 30 El compuesto del título (400 mg, 58%) se obtuvo en forma de un sólido de color castaño a partir de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (0,82 g, 1,65 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-{4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 18, Etapa G. EM (CLEM) *m/z* 413,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,52 (s, 3 H) 2,05-2,18 (m, 1 H) 2,36-2,50 (m, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 3,66-3,78 (m, 4 H) 3,95-4,08 (m, 1 H) 6,50 (d, J = 7,61 Hz, 1 H) 6,98-7,11 (m, 3 H) 7,32-7,40 (m, 1 H) 7,98 (d, J = 6,54 Hz, 1 H) 9,18 (s a, 1 H) 11,04 (s, 1 H).

Ejemplo comparativo 26(2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



Etapa A) 2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol

5 Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (280 mg, 0,343 mmol) a una mezcla de 2-(4-bromofenil)-2H-1,2,3-triazol (255 mg, 1,14 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (350 mg, 1,38 mmol) y acetato potásico (340 mg, 3,46 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante una noche. La reacción se dejó enfriar a ta y se diluyó con EtOAc (30 ml) y salmuera (30 ml). La mezcla se filtró a través de celite, y la fase orgánica se separó del filtrado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y los productos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Analogix SF15-12 g y un eluyente de EtOAc en n-heptano (0-10%), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (240,6 mg, 78,0%). EM (CLEM) m/z 272,4 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,37 (s, 12 H) 7,83 (s, 2 H) 7,94 (d, 2 H) 8,10 (d, J = 8,59 Hz, 2H).

Etapa B) (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo

15 Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (484 mg, 0,59 mmol) a una mezcla de (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo, **T2**, (2,20 g, 4,94 mmol), 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol (2,01 g, 7,41 mmol) y fosfato potásico (3,95 g, 14,8 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (200 ml) y agua desionizada (40 ml). La reacción se calentó a 60 °C y se agitó vigorosamente a esta temperatura durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) y se filtró a través de una capa de celite (~2,54 cm (~1 pulgada)). La capa de filtro se lavó con EtOAc (100 ml) y los filtrados se combinaron. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Varian SF25-40 g y un eluyente de EtOAc en hexanos (30-100%), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,54 g, 67,4%). EM (CLEM) m/z 463,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 (t, 3 H) 1,62 (s, 3 H) 2,18-2,32 (m, 1 H) 2,52-2,66 (m, 1 H) 3,16 (s, 3 H) 3,92-4,07 (m, 2 H) 4,08-4,24 (m, 2 H) 6,59 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,72-7,84 (m, 2 H) 8,10 (d, J = 6,63 Hz, 1 H) 8,12-8,17 (m, 2 H) 8,18 (s, 2 H).

Etapa C) ácido (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico

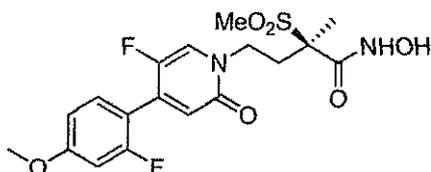
30 Se añadió hidróxido potásico (1,30 g, 23,2 mmol) a una solución de (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (1,54 g, 3,33 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano:agua (2:1 42,5 ml) y la solución se agitó a ta durante una noche. Se añadió metanol (5 ml) y la reacción se calentó a 60 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. La reacción se concentró y se trituró en HCl ac. 3 M. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (20 ml) y hexanos (20 ml). El sólido se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,39 g, 96,1%). EM (CLEM) m/z 435,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,13-2,30 (m, OH) 2,41-2,61 (m, 1 H) 3,17 (s, 3 H) 3,89-4,13 (m, 2 H) 6,59 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 6,56-6,63 (m, 1 H) 7,79 (dd, J = 8,78, 1,76 Hz, 3 H) 8,09 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 8,12-8,17 (m, 2H) 8,19(s, 2 H).

Etapa D) (2R)-4-{5-Fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

40 Se añadió N-metilmorfolina (540 µl, 4,9 mmol) a una solución de CDMT (750 mg, 4,27 mmol) y ácido (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico (1,39 g, 3,20 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (30 ml) y la reacción se agitó durante 1 h a ta. A la reacción se le añadió O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (670 mg, 5,72 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a ta. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. saturado (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Varian SF25-40 g y eluyente de EtOAc en hexanos (30-100%), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,53 g, 89,6%). EM (CLEM) m/z 532,2 (M-1).

Etapa E) (2R)-4-{5-Fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

50 Se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (360 mg, 0,50 mmol) a una solución de (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (1,53 g, 2,87 mmol) en etanol (60 ml). La solución se calentó a 70 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. La reacción se dejó enfriar y se agitó a ta durante tres días. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol (20 ml) y hexanos (20 ml). El sólido se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,05 g, 81,5%). EM (CLEM) m/z 450,0 (M+1), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,08-2,27 (m, 0 H) 2,38-2,59 (m, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 3,72-3,90 (m, 1 H) 4,00-4,17 (m, 1 H) 6,62 (d, J = 7,61 Hz, 1 H) 7,70-7,88 (m, 2 H) 8,08 (d, J = 6,63 Hz, 1 H) 8,12-8,18 (m, 2H) 8,19(s, 2H) 9,25 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 11,09 (d, J = 1,76 Hz, 1 H).

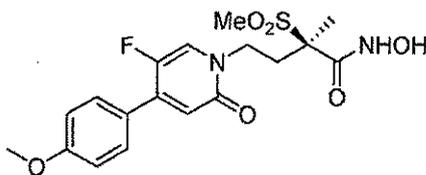
Ejemplo 27(2R)-4-[5-Fluoro-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

5 Etapa A) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

El compuesto del título (1,5 g, 94%) se obtuvo a partir de ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)borónico (737 mg, 4,34 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-todo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (1,6 g, 3,1 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. EM (CLEM) *m/z* 513,3 (M+1).

Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

Se añadió una solución de HCl (4 M en 1,4-dioxano, 4,4 ml, 17,5 mmol) a una solución de (2R)-4-[5-fluoro-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (1,5 g, 2,9 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), DCM (20 ml) y agua (5 ml) y la reacción se agitó durante 20 min a ta. La reacción se concentró a presión reducida, al residuo se le añadió alcohol isopropílico (10 ml) y la mezcla se concentró. Al residuo se le añadió alcohol isopropílico (30 ml) y la solución se agitó durante una noche a ta, proporcionando un precipitado. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con alcohol isopropílico y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (725 mg, 58%) EM (CLEM) *m/z* 431,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,07-2,25 (m, 1 H) 2,42-2,48 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,71-3,81 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 4,00-4,11 (m, 1 H) 6,44 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 6,92 (dd, J = 8,59, 2,54 Hz, 1 H) 7,00 (dd, J = 12,39, 2,44 Hz, 1 H) 7,42 (t, J = 8,49 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 5,85 Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H) 11,10 (s, 1 H).

Ejemplo 28(2R)-4-(5-Fluoro-4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

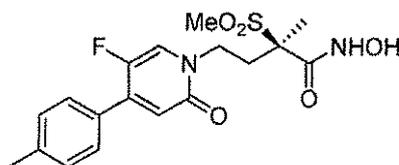
25 Etapa A) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

El compuesto del título (1,90 g, 98,8%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir de ácido (4-metoxifenil)borónico (902 mg, 5,94 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (2,0 g, 3,87 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. EM (CLEM) *m/z* 495,4 (M-1).

Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

35 El compuesto del título (651 mg, 41,3%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (1,90 g, 3,83 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 26, Etapa E. EM (CLEM) *m/z* 413,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,08-2,23 (m, 1 H) 2,41-2,48 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,72-3,80 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,97-4,13 (m, 1 H) 6,49 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 6,95-7,15 (m, 2 H) 7,46-7,67 (m, 2 H) 7,99 (d, J = 6,63 Hz, 1 H) 9,24 (s, 1 H) 11,11 (s, 1 H).

Ejemplo 29(2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A) (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo

- 5 El compuesto del título (484 mg) se obtuvo en forma de una goma de color pardo a partir de ácido (4-metilfenil)borónico (229 mg, 1,68 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo, **T2**, (500 mg, 1,12 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo, Ejemplo 27, Etapa B. EM (CLEM) *m/z* 410,1 (M+1).

Etapa B) Ácido (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico

- 10 El compuesto del título (294 mg, 65,2%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (484 mg, 1,18 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de ácido (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico, Ejemplo 26, Etapa C. EM (CLEM) *m/z* 382,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,14-2,25 (m, 0 H) 2,36 (s, 3 H) 2,43-2,54 (m, 1 H) 3,17 (s, 3 H) 3,89-4,07 (m, 2 H) 6,46 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 8,00 Hz, 2 H) 7,42-7,52 (m, 2 H) 8,03 (d, J = 6,83 Hz, 1 H).

- 15 Etapa C) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

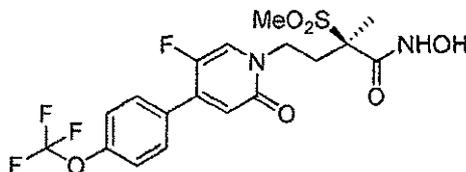
- 20 El compuesto del título (331 mg, 89,3%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico (294 mg, 0,77 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 26, Etapa D. EM (CLEM) *m/z* 479,3 (M-1).

Etapa D) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

- 25 El compuesto del título (96 mg, 34%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (331 mg, 0,69 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 26, Etapa E. EM (CLEM) *m/z* 397,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,10-2,25 (m, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 2,42-2,49 (m, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 3,71-3,84 (m, 1 H) 4,00-4,12 (m, 1 H) 6,51 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 7,81 Hz, 2 H) 7,48 (dd, J = 8,20, 1,76 Hz, 2 H) 8,02 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 9,24 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 11,11 (d, J = 1,95 Hz, 1 H).

30 **Ejemplo 30**

(2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A) (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

- 35 El compuesto del título (69,7 mg, 49,1%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo-blanco a partir de ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (82,3 mg, 0,47 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (133 mg, 0,26 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 20, Etapa A. EM (CLEM) *m/z* 551,1 (M-1).

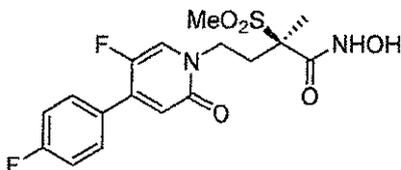
- 40 Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

- 45 El compuesto del título (12,2 mg, 20,9%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (68,9 mg, 0,13 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 26, Etapa E. EM (CLEM) *m/z* 467,0(M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,07-2,25 (m, 0 H) 2,39-

2,55 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,72-3,86 (m, 1 H) 3,97-4,13 (m, 1 H) 6,58 (d, 1 H) 7,50 (d, J = 8,00 Hz, 2 H) 7,65-7,77 (m, 2 H) 8,06 (d, J = 6,44 Hz, 1 H) 9,23 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 11,08 (s, 1 H).

Ejemplo 31

(2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



5

Etapa A) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

El compuesto del título (67 mg, 54%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido (4-fluorofenil)borónico (66,2 mg, 0,47 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (133 mg, 0,26 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. EM (CLEM) *m/z* 483,1 (M-1).

10

Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

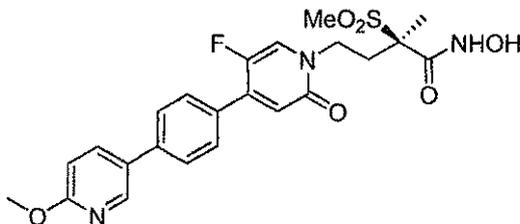
El compuesto del título (7,9 mg, 14%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (67 mg, 0,14 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 26, Etapa E. EM (CLEM) *m/z* 401,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,10-2,24 (m, 1 H) 2,42-2,50 (m, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 3,71-3,88 (m, 1 H) 3,99-4,14 (m, 1 H) 6,55 (d, J = 7,61 Hz, 1 H) 7,25-7,45 (m, 2 H) 7,58-7,72 (m, 2 H) 8,05 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 9,24 (s, 1 H) 11,10 (s, 1 H).

15

20

Ejemplo comparativo 32

(2R)-4-[5-Fluoro-4-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



Etapa A) 2-Metoxi-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piridina

El compuesto del título (1,40 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de 5-(4-bromofenil)-2-metoxipiridina (1,0 g, 3,8 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de 2-[4-[4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol, Ejemplo 26, Etapa A. EM (CLEM) *m/z* 312,1 (M+1).

25

Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-4-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

El compuesto del título (273 mg, 61,4%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir de 2-metoxi-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piridina (362 mg, 1,16 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (400 mg, 0,78 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. EM (CLEM) *m/z* 574,0 (M+1).

30

35

Etapa C) (2R)-4-[5-Fluoro-4-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

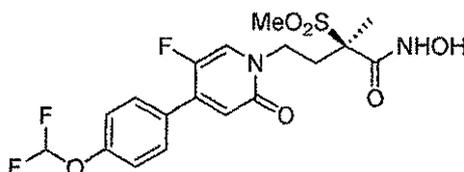
El compuesto del título (156 mg, 67%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de (2R)-4-[5-fluoro-4-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (273 mg, 0,48 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 26, Etapa E. EM (CLEM) *m/z* 490,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,09-2,27 (m, 0 H) 2,43-2,57 (m,

40

1 H) 3,12 (s, 3 H) 3,73-3,86 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,00-4,14 (m, 1 H) 6,59 (d, J = 7,61 Hz, 1 H) 6,94 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,60-7,73 (m, 2 H) 7,75-7,86 (m, 2 H) 7,98-8,19 (m, 2 H) 8,57 (d, J = 2,54 Hz, 1 H) 9,25 (s a, 1 H) 11,10 (s, 1 H).

Ejemplo comparativo 33

(2R)-4-{4-[4-(Difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



5

Etapa A) (2R)-4-{4-[4-(Difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

El compuesto del título (69,7 mg, 49,1%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir de 2-[4-(difluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (82,3 mg, 0,47 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (133 mg, 0,26 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. EM (CLEM) *m/z* 531,2 (M-1).

10

Etapa B) (2R)-4-{4-[4-(Difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

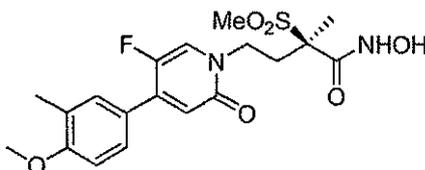
15

El compuesto del título (9,0 mg, 18%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de (2R)-4-{4-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (58,0 mg, 0,11 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 26, Etapa E. EM (CLEM) *m/z* 449,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,09-2,26 (m, 1 H) 2,40-2,48 (m, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 3,71-3,86 (m, 1 H) 3,98-4,14 (m, 1 H) 6,55 (d, 1 H) 7,13-7,57 (m, 3 H) 7,61-7,80 (m, 2 H) 8,05 (d, J = 6,63 Hz, 1 H) 9,24 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 11,10 (d, J = 1,56 Hz, 1 H).

20

Ejemplo 34

(2R)-4-(5-Fluoro-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



25

Etapa A) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

El compuesto del título (332,1 mg, 65,2%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir de ácido (4-metoxi-3-metilfenil)borónico (280 mg, 1,69 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (500 mg, 0,97 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. EM (CLEM) *m/z* 511,0 (M+1).

30

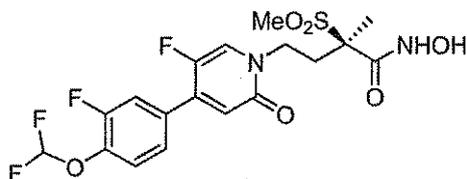
Etapa B) (2R)-4-(5-Fluoro-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

El compuesto del título (46 mg, 17%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (322 mg, 0,63 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 26, Etapa E. EM (CLEM) *m/z* 427,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,08-2,25 (m, 4 H) 2,38-2,49 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,70-3,81 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,97-4,11 (m, 1 H) 6,48 (d, 1 H) 7,05 (d, J = 8,39 Hz, 1 H) 7,28-7,50 (m, 2 H) 7,98 (d, J = 6,63 Hz, 1 H) 9,24 (s a, 1 H) 11,11 (s, 1 H).

40

Ejemplo comparativo 35

(2R)-4-{4-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



Etapa A) (2R)-4-{4-[4-(Difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

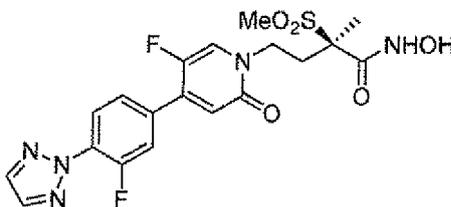
5 El compuesto del título (227 mg, 42,6%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo-blanco a partir de 2-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (630 mg, 2,19 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (500 mg, 0,97 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. EM (CLEM) *m/z* 549,3 (M-1).

10 Etapa B) (2R)-4-{4-[4-(Difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

15 El compuesto del título (92 mg, 62%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de (2R)-4-{4-[4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil]-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (227 mg, 0,41 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 26, Etapa E. EM (CLEM) *m/z* 467,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,08-2,22 (m, 1 H) 2,40-2,48 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,70-3,86 (m, 1 H) 3,97-4,14 (m, 1 H) 6,61 (d, 1 H) 7,09-7,38 (m, 1 H) 7,42-7,57 (m, 2 H) 7,69 (d, J = 11,12 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 6,63 Hz, 1 H) 9,24 (s, 1 H) 11,08 (s, 1 H).

Ejemplo comparativo 36

20 (2R)-4-[5-Fluoro-4-[3-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A) (1E,2E)-Etanodial bis[(4-bromo-2-fluorofenil)hidrazona]

25 Se añadió clorhidrato de (4-bromo-3-fluorofenil)hidrazina (5,0 g, 24,3 mmol) a una mezcla de EtOAc (60 ml) y NaOH ac. 3 N (60 ml) y la mezcla se agitó hasta que todos los disolventes estaban en solución. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, proporcionando un sólido de color naranja (3,27 g, 15,9 mmol). El sólido se suspendió en tolueno (25 ml). A la solución se le añadió gota a gota oxalaldehído (solución ac. al 40%, 912 μl, 7,92 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a ta. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con tolueno (25 ml) y hexanos (50 ml). El sólido se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,61 g, 78,1%). EM (CLEM) *m/z* 431,1 (M-1).

Etapa B) 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-2H-1,2,3-triazol

35 Se añadió trifluorometanosulfonato de de cobre (II) (218 mg, 0,60 mmol) a una suspensión de (1E,2E)-etanodial bis[(4-bromo-2-fluorofenil)hidrazona] (2,61 g, 6,04 mmol) en tolueno (25 ml). La reacción se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante una noche. La reacción se dejó enfriar y se filtró a través de celite, y la capa de filtro se lavó con EtOAc (100 ml). Los filtrados combinados se lavaron con HCl ac. 1 N (3 x 100 ml), agua (100 ml), y salmuera (100 ml), después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Varian SF25-40 g y un eluyente de EtOAc en hexanos (0-50%), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,08 g, 73,9%). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,44 (ddd, 1 H) 7,47-7,54 (m, 1 H) 7,76 (t, 1 H) 7,90 (s, 2 H).

Etapa C) 2-[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol

45 El compuesto del título (1,54 g) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2H-1,2,3-triazol (1,08 g, 4,82 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol, Ejemplo 26, Etapa A. EM (CLEM) *m/z* 290,1 (M+1).

Etapa D) (2R)-4-[5-Fluoro-4-[3-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

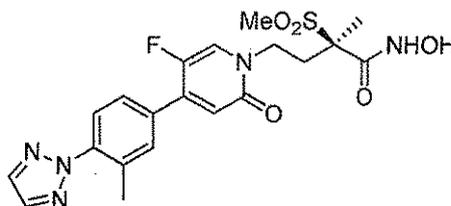
El compuesto del título (275 mg, 51,5%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir de 2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol (420 mg, 1,45 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (500 mg, 0,97 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. EM (CLEM) *m/z* 550,3 (M-1).

Etapa E) (2R)-4-(5-Fluoro-4-[3-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

El compuesto del título (133 mg, 57%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de (2R)-4-[5-fluoro-4-[3-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (275 mg, 0,50 mmol) a través de un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 26, Etapa E. EM (CLEM) *m/z* 468,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,10-2,25 (m, 0 H) 2,43-2,56 (m, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 3,74-3,89 (m, 1 H) 4,00-4,15 (m, 1 H) 6,70 (d, J = 7,61 Hz, 1 H) 7,60-7,66 (m, 1 H) 7,75-7,86 (m, 1 H) 8,00 (t, J = 8,20 Hz, 1 H) 8,10 (d, J = 6,63 Hz, 1 H) 8,23 (s, 2 H) 9,24 (s, 1 H) 11,08 (s, 1 H).

Ejemplo comparativo 37

(2R)-4-[5-Fluoro-4-[3-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A) (1E,2E)-Etanodial bis[(4-bromo-2-metilfenil)hidrazona]

El compuesto del título (1,45 g, 87,9%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir de clorhidrato de (4-bromo-2-metilfenil)hidrazina (2,00 g, 8,42 mmol) y oxalaldehído (solución ac. al 40%, 450 μl, 3,9 mmol) a través de un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (1E,2E)-etanodial bis[(4-bromo-2-fluorofenil)hidrazona], Ejemplo 36, Etapa A. EM (CLEM) *m/z* 425,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,20 (s, 6 H) 7,09-7,33 (m, 6 H) 7,95 (s, 2 H) 9,73 (s, 2 H).

Etapa B) 2-(4-Bromo-2-metilfenil)-2H-1,2,3-triazol

El compuesto del título (608 g, 59,0%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir de (1E,2E)-etanodial bis[(4-bromo-2-metilfenil)hidrazona] (1,45 g, 3,42 mmol) a través de un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2H-1,2,3-triazol, Ejemplo 36, Etapa B. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 7,44-7,48 (m, 2 H) 7,50-7,53 (m, 1 H) 7,85 (s, 2 H).

Etapa C) 2-[2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol

El compuesto del título (688 mg, 82,3%) se obtuvo en forma de un sólido de color naranja a partir de 2-(4-bromo-2-metilfenil)-2H-1,2,3-triazol (698 mg, 2,93 mmol) a través de un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol, Ejemplo 26, Etapa A. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36-1,41 (m, 12H) 2,42 (s, 3 H) 7,61 (d, J = 8,00 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,85 (s, 2 H).

Etapa D) (2R)-4-(5-Fluoro-4-[3-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

El compuesto del título (630 mg, 71,5%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir de 2-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol (688 mg, 2,41 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (830 mg, 1,61 mmol) a través de un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. EM (CLEM) *m/z* 546,2(M-1).

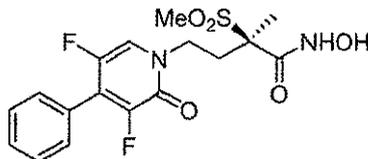
Etapa E) (2R)-4-(5-Fluoro-4-[3-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

El compuesto del título (253 mg, 47,5%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de (2R)-4-[5-fluoro-4-[3-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (630 mg, 1,15 mmol) a través de un procedimiento análogo al que se ha descrito para la

preparación de (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 26, Etapa E. EM (CLEM) m/z 464,1(M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,11-2,26 (m, 1 H) 2,39 (s, 3 H) 3,11 (s, 3 H) 3,74-3,87 (m, 1 H) 3,99-4,16 (m, 1 H) 6,64 (d, J = 7,61 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 8,00 Hz, 1 H) 7,63-7,77 (m, 2 H) 8,08 (d, J = 6,63 Hz, 1 H) 8,16 (s, 2 H) 9,24 (s a, 1 H) 11,09(s, 1 H).

5 Ejemplo comparativo 38

(2R)-4-(3,5-Difluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



Etapa A) 3,5-Difluoro-4-yodopiridin-2(1H)-ona

10 Se suspendió 2,3,5-trifluoro-4-yodopiridina (6,03 g, 23,3 mmol) en HCl ac. 6 M (250 ml). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante una noche. La reacción se concentró a sequedad, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (4,14 g, 69,2%). EM (CLEM) m/z 257,9 (M+1).

Etapa B) (2R)-4-(3,5-difluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo

15 Se añadió carbonato de cesio (1,90 g, 5,84 mmol) a una solución de la 3,5-difluoro-4-yodopiridin-2(1H)-ona (1,0 g, 3,9 mmol) y (2R)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo, T1, (1,45 g, 5,06 mmol) en tetrahidrofurano:t-butanol (1:1, 50 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante 72 h. La reacción se filtró a través de celite, y la capa de filtro se lavó con EtOAc (3 x 50 ml). Los filtrados combinados se concentraron y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna Analogix SF15-24 g usando un eluyente de EtOAc en hexanos (0-50%), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (575,6 mg, 32%). EM (CLEM) m/z 463,9 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 (s, 3 H) 1,58 (s, 3 H) 2,20 (dt, J = 13,90, 7,00 Hz, 1 H) 2,52-2,62 (m, 1 H) 3,14 (s, 3 H) 4,00 (t, J = 7,61 Hz, 2 H) 4,05-4,22 (m, 2 H) 7,94 (dd, J = 4,20, 2,05 Hz, 1 H).

Etapa C) (2R)-4-(3,5-difluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo

25 El compuesto del título (110 mg, 63%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido fenilborónico (98,8 mg, 0,81 mmol) y (2R)-4-(3,5-difluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo (250 mg, 0,54 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo, Ejemplo 26, Etapa B. EM (CLEM) m/z 414,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,33-1,46 (m, 3 H) 1,78 (s, 3 H) 2,44-2,65 (m, 2 H) 3,14 (s, 3 H) 3,98-4,16 (m, 1 H) 4,25-4,43 (m, 3 H) 7,23 (dd, J = 5,07, 2,15 Hz, 1 H) 7,40-7,61 (m, 5H).

Etapa D) ácido (2R)-4-(3,5-Difluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico

30 El compuesto del título (91 mg, 79,2%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de (2R)-4-(3,5-difluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo (110 mg, 0,27 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de ácido (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico, Ejemplo 26, Etapa C. EM (CLEM) m/z 386,0 (M+1).

35 Etapa E) (2R)-4-(3,5-Difluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

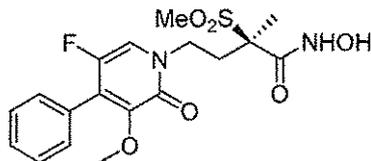
40 El compuesto del título (75,9 mg, 66%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino a partir de ácido (2R)-4-(3,5-difluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico (91 mg, 0,36 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 26, Etapa D. EM (CLEM) m/z 483,2 (M+1).

Etapa F) (2R)-4-(3,5-Difluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

45 El compuesto del título (13,9 mg, 22%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de (2R)-4-(3,5-difluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (75 mg, 0,16 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 26, Etapa E. EM (CLEM) m/z 401,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,59 (s, 3 H) 2,11-2,22 (m, 1 H) 2,52-2,62 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 3,79-3,99 (m, 1 H) 4,03-4,20 (m, 1 H) 7,40-7,64 (m, 5 H) 7,98 (dd, J = 5,85, 1,95 Hz, 1 H) 9,24 (s a, 1 H) 11,01 (s, 1 H).

Ejemplo comparativo 39

50 (2R)-4-(5-Fluoro-3-metoxi-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



Etapa A) ácido (2R)-4-(5-Fluoro-3-metoxi-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico

Se añadió hidróxido potásico (100 mg, 1,78 mmol) a una solución de (2R)-4-(3,5-difluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (77 mg, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano:metanol:agua (2:2:1 10 ml). La solución se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 h. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en NaOH ac. 1 N (50 ml). La fase acuosa se lavó con EtOAc (3 x 50 ml) y se acidificó a un pH de 3 usando HCl concentrado. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (30 ml) y hexanos (30 ml), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 95%). EM (CLEM) m/z 398,0(M+1). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,69-1,79 (m, 3 H) 2,30-2,46 (m, 1 H) 2,55-2,72 (m, 1 H) 3,18 (s, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 4,08-4,22 (m, 1 H) 4,23-4,38 (m, 1 H) 7,39-7,51 (m, 5 H) 7,60 (d, 1 H).

Etapa B) (2R)-4-(5-Fluoro-3-metoxi-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

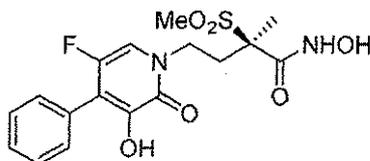
El compuesto del título (52 mg, 83%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino a partir de ácido (2R)-4-(5-fluoro-3-metoxi-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico (50 mg, 0,13 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 26, Etapa D. EM (CLEM) m/z 497,0 (M+1).

Etapa C) (2R)-4-(5-Fluoro-3-metoxi-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

El compuesto del título (20,2 mg, 48%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino a partir de (2R)-4-(5-fluoro-3-metoxi-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (75 mg, 0,16 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-(5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 26, Etapa E. EM (CLEM) m/z 413,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,72 (s, 3 H) 2,30-2,50 (m, 1 H) 2,55-2,78 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 3,68 (s, 3 H) 3,95-4,06 (m, 1 H) 4,21-4,37 (m, 1 H) 7,37-7,55 (m, 5 H) 7,61 (d, 1 H).

Ejemplo comparativo 40

(2R)-4-(5-Fluoro-3-hidroxi-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

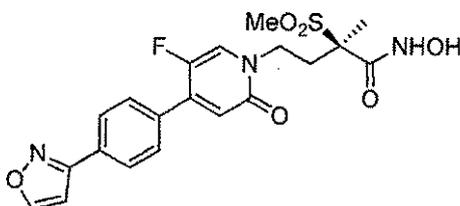


Etapa A) (2R)-4-(5-Fluoro-3-hidroxi-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

Se añadió tribromuro de boro (760 µl, 0,76 mmol, 1,0 M en diclorometano) a una solución de (2R)-4-(5-fluoro-3-metoxi-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida (156 mg, 0,378 mmol) en DCM (16,0 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, proporcionando un sólido de color pardo. El producto en bruto se purificó a través de HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (25,4 mg, 16,9%). EM (CLEM) m/z 399,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,59 (s, 3 H) 2,11-2,25 (m, 1 H) 3,07 (s, 1 H) 3,13 (s, 2 H) 3,70-3,88 (m, 1 H) 4,02-4,26 (m, 1 H) 7,11 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,37-7,65 (m, 5 H).

Ejemplo comparativo 41

(2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-isoxazol-3-ilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A) 3-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoxazol

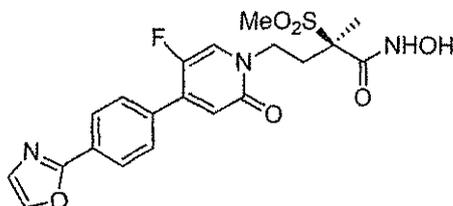
5 El compuesto del título (730 mg, 67,0%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de 3-(4-bromofenil)isoxazol (900 mg, 4,02 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol, Ejemplo 26, Etapa A. EM (IQPA) *m/z* 272,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36-1,41 (m, 12 H) 2,42 (s, 3 H) 7,61 (d, J = 8,00 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,85 (s, 2 H). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,35 (s, 12 H) 6,66-6,70 (m, 1 H) 7,83 (s, 2 H) 7,88 (s, 2 H) 8,42-8,48 (m, 1 H).

Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-isoxazol-3-ilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

10 El compuesto del título (655 mg, 63,4%) se obtuvo en forma de un aceite incoloro a partir de 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoxazol (525 mg, 1,94 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (1,00 g, 1,94 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. EM (IQPA) *m/z* 532,3 (M-1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,53-1,97 (m, 9 H) 2,31-2,47 (m, 1 H) 2,47-2,60 (m, 1 H) 3,19 (d, J = 2,54 Hz, 3 H) 3,53-3,74 (m, 1 H) 4,00 (s, 1 H) 4,12 (s, 1 H) 4,27-4,40 (m, 1 H) 5,15 (d, J = 14,24 Hz, 1 H) 6,63-6,75 (m, 2 H) 7,42 (d, J = 5,46 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 8,00 Hz, 2 H) 7,92 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,49 (d, J = 1,56 Hz, 1 H) 11,85 (d, J = 17,76 Hz, 1 H).

Etapa C) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-isoxazol-3-ilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

20 Se añadió lentamente una solución de HCl ac. 1,0 M (15 ml) a una solución de (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-isoxazol-3-ilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (655 mg, 1,23 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) a ta. La reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. La reacción se concentró, dando un material en bruto. Al material en bruto se le añadió agua (30 ml) y la mezcla se puso a hervir durante 5 minutos. La mezcla se dejó enfriar a ta y el sólido que se formó se recogió por filtración y se secó a alto vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (314 mg, 56,9%). EM (IQPA) *m/z* 450,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H) 2,10-2,21 (m, 1 H) 2,42-2,49 (m, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 3,66-3,85 (m, 1 H) 3,96-4,09 (m, 1 H) 6,59 (d, J = 7,61 Hz, 1 H) 7,21 (d, J = 1,56 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J = 8,39, 1,76 Hz, 2 H) 8,00 (d, J = 8,39 Hz, 2 H) 8,04 (d, J = 6,44 Hz, 1 H) 9,03 (d, J = 1,56 Hz, 1 H) 9,16-9,28 (m, 1 H) 11,06 (s, 1 H).

30 **Ejemplo comparativo 42**(2R)-4-[5-Fluoro-4-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamidaEtapa A) 2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,3-oxazol

35 El compuesto del título (240 mg, 34,3%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de 2-(4-yodofenil)-1,3-oxazol (700 mg, 2,58 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol, Ejemplo 26, Etapa A. EM (IQPA) *m/z* 272,2 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,35 (s, 12 H) 7,23-7,24 (m, 1 H) 7,69-7,73 (m, 1 H) 7,86-7,91 (m, 2 H) 7,98-8,05 (m, 2 H).

40 Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-4-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

45 El compuesto del título (145 mg, 30,7%) se obtuvo en forma de un aceite incoloro a partir de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,3-oxazol (240 mg, 0,89 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (435 mg, 0,84 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. EM (IQPA) *m/z* 532,5 (M-1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,52-1,98 (m, 9 H) 2,35-2,47 (m, 1 H) 2,48-2,60 (m, 1 H) 3,20 (d, J = 2,93 Hz, 3 H) 3,56-3,71 (m, 1 H) 3,96-4,07 (m, 1 H) 4,12-4,22 (m, 1 H) 4,32-4,46 (m, 1 H) 5,12-5,23 (m, 1 H) 6,69-6,75 (m, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,37-7,45 (m, 1 H) 7,63 (dd, J = 8,39, 1,56 Hz, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,14 (d, J = 8,39 Hz, 2 H) 11,79-11,95 (m, 1 H).

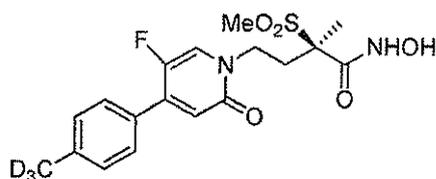
50 Etapa C) (2R)-4-[5-Fluoro-4-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

El compuesto del título (31 mg, 25%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de (2R)-4-[5-fluoro-4-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (145 mg, 0,27 mmol)

usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-isoxazol-3-ilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 41, Etapa C. EM (IQPA) *m/z* 450,2 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H) 2,11-2,23 (m, 1 H) 2,39-2,47 (m, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 3,61-3,84 (m, 1 H) 3,91-4,12 (m, 1 H) 6,58 (d, J = 7,61 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,72 (d, J = 7,02 Hz, 2 H) 7,91-8,12 (m, 3 H) 8,25 (s, 1 H) 9,12-9,29 (m, 1 H) 10,87-11,17 (m, 1 H).

Ejemplo comparativo 43

(2R)-4-(5-Fluoro-4-(4-trideuterometilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-trideuterometilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

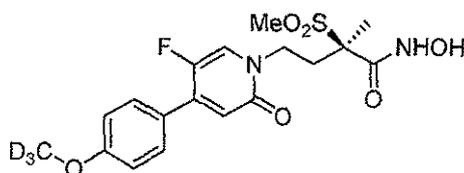
El compuesto del título (216 mg, 76,9%) se obtuvo en forma de un aceite de color naranja claro a partir de ácido (4-trideuterometilfenil)borónico (85 mg, 0,61 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (300 mg, 0,58 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. EM (IQPA) *m/z* 482,4 (M-1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,50-1,97 (m, 9 H) 2,32-2,44 (m, 1 H) 2,44-2,59 (m, 1 H) 3,17 (d, J = 2,34 Hz, 3 H) 3,53-3,69 (m, 1 H) 4,00 (s a, 1 H) 4,10-4,20 (m, 1 H) 4,31 (s a, 1 H) 5,14 (d, J = 14,44 Hz, 1 H) 6,65 (dd, J = 7,22, 1,56 Hz, 1 H) 7,21-7,28 (m, 2 H) 7,36 (d, J = 5,27 Hz, 1 H) 7,38-7,44 (m, 2 H) 11,89-12,06 (m, 1 H).

Etapa B) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-trideuterometilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

El compuesto del título (62 mg, 35%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-trideuterometilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (145 mg, 0,27 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-isoxazol-3-ilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 41, Etapa C. EM (IQPA) *m/z* 400,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 2,14 (s a, 1 H) 2,47 (s a, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,75 (s a, 1 H) 4,02 (s a, 1 H) 6,47 (d, J = 7,61 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 8,00 Hz, 2 H) 7,44 (d, J = 7,02 Hz, 2 H) 7,98 (d, J = 6,63 Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 11,07 (s, 1 H).

Ejemplo comparativo 44

(2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-trideuterometoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A) (2R)-4-[5-Fluoro-4-(4-trideuterometoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

El compuesto del título (216 mg, 76,9%) se obtuvo en forma de un aceite incoloro a partir de ácido (4-trideuterometoxifenil)borónico (120 mg, 0,78 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (400 mg, 0,78 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. (122 mg, 31,5%). EM (IQPA) *m/z* 498,3 (M-1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,49-1,98 (m, 9 H) 2,38 (dd, J = 7,12, 3,80 Hz, 1 H) 2,44-2,61 (m, 1 H) 3,18 (d, J = 2,54 Hz, 3 H) 3,65 (d, J = 11,51 Hz, 1 H) 3,89-4,04 (m, 1 H) 4,11-4,22 (m, 1 H) 4,24-4,38 (m, 1 H) 5,15 (d, J = 14,63 Hz, 1 H) 6,64 (dd, J = 7,41, 1,37 Hz, 1 H) 6,96 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 5,66 Hz, 1 H) 7,43-7,51 (m, 2 H) 12,02 (d, J = 15,02 Hz, 1 H).

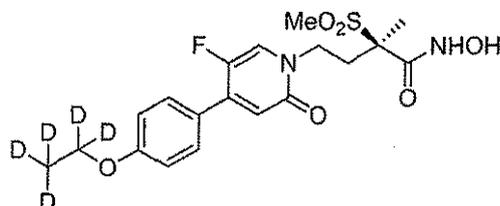
Etapa B) (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-trideuterometoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

El compuesto del título (55 mg, 55%) se obtuvo en forma de un sólido a partir de (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-trideuterometoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (120 mg, 0,24 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-isoxazol-3-ilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 41, Etapa C. EM (IQPA) *m/z* 416,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 2,14 (s a, 1 H) 2,47 (s a, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,74

(s a, 1 H) 4,02 (s a, 1 H) 6,46 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,02 (d, J = 8,39 Hz, 2 H) 7,51 (d, J = 7,41 Hz, 2 H) 7,96 (d, J = 6,63 Hz, 1 H) 9,20 (s, 1 H) 11,07 (s, 1 H).

Ejemplo comparativo 45

(2R)-4-[4-(4-Pentadeuteroetoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



5

Etapa A) (2R)-4-[4-(4-Pentadeuteroetoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

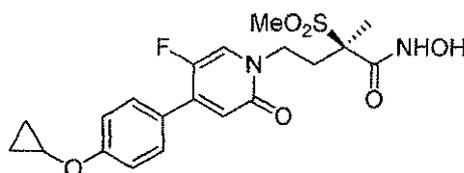
El compuesto del título (184 mg 46,0%) se obtuvo en forma de un aceite incoloro a partir de ácido (4-pentadeuteroetoxifenil)borónico (132 mg, 0,78 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (400 mg, 0,78 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. EM (IQPA) m/z 514,4 (M-1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,53-1,97 (m, 9 H) 2,39 (dt, J = 7,27, 3,68 Hz, 1 H) 2,45-2,60 (m, 1 H) 3,19 (d, J = 2,73 Hz, 3 H) 3,65 (d, J = 11,51 Hz, 1 H) 3,90-4,04 (m, 1 H) 4,16 (dd, J = 11,22, 2,44 Hz, 1 H) 4,24-4,38 (m, 1 H) 5,16 (d, J = 14,83 Hz, 1 H) 6,64 (dd, J = 7,42, 1,17 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,34 (d, J = 5,66 Hz, 1 H) 7,40-7,52 (m, 2 H) 12,03 (s a, 1 H).

Etapa B) (2R)-4-[4-(4-Pentadeuteroetoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

El compuesto del título (152 mg, 98,7%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino a partir de (2R)-4-[4-(4-pentadeuteroetoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (120 mg, 0,24 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-isoxazol-3-ilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 41, Etapa C. EM (IQPA) m/z 432,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 1,89-2,22 (m, 1 H) 2,32-2,47 (m, 1 H) 2,92-3,15 (m, 3 H) 3,57-3,80 (m, 1 H) 4,01 (s a, 1 H) 6,45 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,01 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 7,22 Hz, 2 H) 7,96 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 9,21 (s a, 1 H) 11,08 (s, 1 H).

Ejemplo comparativo 46

(2R)-4-[4-(4-(Ciclopropiloxi)fenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A) 2-[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (770 mg, 0,94 mmol) a una suspensión desgasificada de 1-bromo-4-(ciclopropiloxi)benzeno (2,0 g, 9,39 mmol), acetato potásico (2,76 g, 28,12 mmol) y 4,4,4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (2,62 g, 10,32 mmol) en DMSO anhidro (20 ml). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 5 h. La reacción se dejó enfriar a ta y se diluyó con agua y éter dietílico. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. Al residuo se le añadieron hexanos y la solución de color amarillo resultante se decantó del residuo de color pardo. La solución amarilla se concentró, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna usando un eluyente de acetato de etilo al 2% en hexanos, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (878 mg, 36%). EM (CLEM) m/z 261,2 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,74-0,83 (m, 4 H) 1,34 (s, 12 H) 3,73-3,82 (m, 1 H) 7,05 (d, 2 H) 7,75 (d, 2 H).

Etapa B) (2R)-4-[4-(4-(Ciclopropiloxi)fenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

El compuesto del título (560 mg 55,3%) se obtuvo en forma de un aceite incoloro a partir de 2-[4-(ciclopropiloxifenil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (554 mg, 2,13 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (1,0 g, 1,94 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-

45

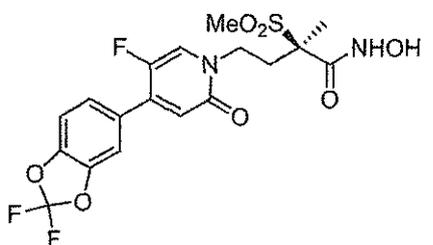
oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. EM (IQPA) m/z 521,4 (M-1). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,57-0,82 (m, 4 H) 1,42-1,91 (m, 9 H) 2,27-2,41 (m, 1 H) 2,41-2,58 (m, 1 H) 3,13 (s, 4 H) 3,45-3,64 (m, 1 H) 3,72 (dd, $J = 5,46, 2,93$ Hz, 1 H) 3,80-3,98 (m, 1 H) 4,12 (d, $J = 10,93$ Hz, 1 H) 4,17-4,31 (m, 1 H) 5,11 (d, $J = 13,85$ Hz, 1 H) 6,59 (d, $J = 7,41$ Hz, 1 H) 6,97-7,13 (m, 2 H) 7,36 (d, $J = 5,46$ Hz, 1 H) 7,43 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H) 11,82-12,08 (m, 1 H).

Etapa B) (R)-4-(4-(4-Ciclopropoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

El compuesto del título (280 mg, 59,6%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino a partir de (2R)-4-(4-(4-ciclopropoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (560 mg, 1,07 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (R)-4-(5-fluoro-4-(4-(isoxazol-3-il)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 41, Etapa C. EM (IQPA) m/z 439,0 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,55-0,69 (m, 2 H) 0,74-0,85 (m, 2 H) 1,54 (s, 3 H) 2,03-2,26 (m, 1 H) 2,33-2,46 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,64-3,80 (m, 1 H) 3,88 (dt, $J = 6,05, 3,02$ Hz, 1 H) 3,94-4,10 (m, 1 H) 6,46 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H) 7,02-7,23 (m, 2 H) 7,52 (dd, $J = 8,78, 1,95$ Hz, 2 H) 7,97 (d, $J = 6,63$ Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 11,08 (s, 1 H).

15 Ejemplo comparativo 47

(2R)-4-[4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



Etapa A) (2R)-4-[4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

El compuesto del título (560 mg 55,3%) se obtuvo en forma de un aceite incoloro a partir de ácido (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)borónico (129 mg, 0,639 mmol) y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, **T3**, (300 g, 0,581 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 19, Etapa A. EM (CLEM) m/z 545,3 (M-1).

Etapa B) (2R)-4-[4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

Se añadió HCl acuoso (1,42 ml, 1,42 mmol) a una solución de (2R)-4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (259 mg, 0,474 mmol) en etanol (5 ml) y agua (2 ml) y la reacción se agitó durante una noche a ta. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (5 x 3 ml) y se secó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (143 mg, 65,3%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,07-2,24 (m, 1 H) 2,36-2,49 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,68-3,86 (m, 1 H) 3,98-4,13 (m, 1 H) 6,58 (d, $J = 7,61$ Hz, 1 H) 7,36-7,49 (m, 1 H) 7,55 (d, $J = 8,39$ Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 8,06 (d, $J = 6,63$ Hz, 1 H) 9,24 (s, 1 H) 11,08 (s, 1 H).

35 Ejemplo comparativo 48

(2R)-4-(5-Fluoro-2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo



Etapa A) (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo

Una solución de (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo (500 mg, 1,12 mmol) y diisopropilamina (6,0 ml, 30 mmol) en tetrahydrofurano (15 ml) se desgasificó con nitrógeno. A la solución se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (65,4 mg, 0,056) y yoduro de cobre (21,8 mg, 0,112 mmol) seguido de fenilacetileno (150 μl , 1,4 mmol). La reacción se dejó en agitación hasta que se completó por TLC. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con NH₄Cl ac. saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y

se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Varian SF15-24 g y un eluyente de EtOAc en hexanos (30-80%), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (389 mg, 82,6%). EM (CLEM) m/z 420,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 135 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 2,42-2,61 (m, 2 H) 3,11 (s, 3 H) 3,91-4,00 (m, 1 H) 4,19-4,27 (m, 1 H) 4,30 (c, J = 7,02 Hz, 2 H) 6,72 (d, J = 6,63 Hz, 1 H) 7,27 (t, J = 2,34 Hz, 2 H) 7,35-7,44 (m, 2 H) 7,55-7,60 (m, 2 H).

Etapa B) Ácido (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico

El compuesto del título (195,1 mg, 72,1%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (290 mg, 0,52 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo, Ejemplo 26, Etapa C. EM (CLEM) m/z 392,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H) 2,10-2,24 (m, 0 H) 2,40-2,56 (m, 1 H) 3,16 (s, 3 H) 3,87-4,06 (m, 2 H) 6,65 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 7,43-7,55 (m, 3 H) 7,57-7,65 (m, 2 H) 8,07 (d, J = 5,46 Hz, 1 H).

Etapa C) (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

El compuesto del título (232 mg, 95,0%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico (195,1 mg, 0,50 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 26, Etapa D.

Etapa D) (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

El compuesto del título (124,4 mg, 64,7%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (232 mg, 0,47 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación de (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida, Ejemplo 26, Etapa E. EM (CLEM) m/z 407,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H) 2,04-2,21 (m, 1 H) 2,37-2,49 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 3,69-3,85 (m, 1 H) 3,92-4,12 (m, 1 H) 6,69 (d, 1 H) 7,39-7,57 (m, 3 H) 7,57-7,68 (m, 2 H) 8,05 (d, J = 5,46 Hz, 1 H) 9,22 (s, 1 H) 11,04 (s, 1 H).

Ejemplo comparativo 49

(2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-[3-(1,3-tiazol-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A) 2-(3-Yodofenoxi)-1,3-tiazol

Se añadió carbonato de cesio (4,52 g, 13,87 mmol) a 2-bromo-1,3-tiazol (1,90 g, 11,6 mmol) y 3-yodofenol (2,54 g, 11,5 mmol) en DMF anhidra (30 ml). La reacción se calentó a 135 °C y se agitó a esta temperatura durante una noche. La reacción se dejó enfriar, después se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Varian SF15-24 g y un eluyente de EtOAc en hexanos (0-10%), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,52 g, 71,8%). EM (CLEM) m/z 304,1 (M+1).

Etapa B) 2-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-1,3-tiazol

El compuesto del título (1,33 g) se preparó en forma de un sólido de color pardo en bruto a partir de 2-(3-yodofenoxi)-1,3-tiazol (500 mg, 1,65 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-tetrazol, Ejemplo 1, Etapa A. EM (CLEM) m/z 304,0 (M+1).

Etapa C) (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[3-(1,3-tiazol-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo

El compuesto del título (534 mg) se preparó en forma de un aceite de color pardo en bruto a partir de 2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-1,3-tiazol (1,33 g, 4,39 mmol) y T2 (400 mg, 0,90 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para etil (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(4-[[trans-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi]fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato, Ejemplo 18, Etapa D. EM (CLEM) m/z 495,2 (M+1).

Etapa D) ácido (2R)-4-[5-Fluoro-2-oxo-4-[3-(1,3-tiazol-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico

El compuesto del título (144 mg, 28,4%) se preparó en forma de un sólido de color blanquecino a partir de (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[3-(1,3-tiazol-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (538 mg, 1,09 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para ácido (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico, Ejemplo 26, Etapa C. EM (CLEM) m/z 467,1 (M+1).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,12-2,27 (m, 1 H) 3,17 (s, 3 H) 3,85-4,11 (m, 2 H) 6,55 (d, J = 7,61 Hz, 1 H) 7,24-7,35 (m, 2 H) 7,44-7,66 (m, 4 H) 8,07 (d, J = 6,44 Hz, 1 H).

Etapa E) (2R)-4-{5-Fluoro-2-oxo-4-[3-(1,3-tiazol-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

5 El compuesto del título (115 mg, 65,8%) se preparó en forma de un sólido de color blanquecino a partir de ácido (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[3-(1,3-tiazol-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico (144 mg, 0,31 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, Ejemplo 26, Etapa D. EM (CLEM) *m/z* 566,2 (M-1).

10 Etapa F) (2R)-4-(5-fluoro-2-oxo-4-[3-(1,3-tiazol-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

15 El compuesto del título (66,8 mg, 68,4%) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[3-(1,3-tiazol-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (115 mg, 0,20 mmol) usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para (2R)-4-{5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 26, Etapa E. EM (CLEM) *m/z* 482,2 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,09-2,23 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,70-3,87 (m, 1 H) 3,97- 4,14 (m, 1 H) 6,58 (d, J = 7,61 Hz, 1 H) 7,25-7,35 (m, 2 H) 7,45-7,67 (m, 4 H) 8,06 (d, J = 6,44 Hz, 1 H) 9,23 (s, 1 H) 11,08 (s, 1 H).

Ejemplos biológicos

20 Para evaluar la actividad biológica de los compuestos, se realizaron ensayos seleccionados *in vitro* sobre los compuestos seleccionados. Uno de los ensayos midió la capacidad de los compuestos para alterar la síntesis de los lipopolisacáridos, LPS que son un componente de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas. La alteración de esta síntesis es al letal para la bacteria. El ensayo determinó la capacidad de los compuestos para inhibir la LpxC, que es la primera enzima en la ruta biosintética para los LPS (medida como CI₅₀). Adicionalmente, se
25 se determinaron las CIM (concentraciones inhibitorias mínimas) para diversas bacterias. Los protocolos específicos se describen a continuación:

A) Ensayo CI₅₀ para la enzima LpxC de *P. aeruginosa* (identificada como PA en la determinación CI₅₀ de la enzima LpxC):

30 La determinación del valor CI₅₀ en el ensayo enzimático de la LpxC se realizó de una manera similar a la descrita por Malikzay y col en 2006 Poster, Screening LpxC (UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-GlcNAc deacetylase) usando Espectroscopía de Masas HTMS BioTrove Rapidfire (a New Lead Discovery and Inflammation and Infectious Disease, estructural Chemistry, Schering-Plough Research institute, Kenilworth, NJ 07033, (BioTrove, Inc. 12 Gill St., Suite 4000, Woburn, MA 01801). En resumen, la enzima LpxC de *Pseudomonas aeruginosa* (0,1nM) purificada de bacterias de sobreexpresión de *E. coli* se incubó a 25 °C en un volumen final de 50 ul que contenía UDP-3-O-(R-3-hidroxicanoil)-N-acetilglucosamina 0,5 μM, BSA 1 mg/ml y tampón de fosfato de sodio 50 mM, pH 8,0 en presencia y en ausencia de
35 compuesto inhibitor. Al final de 1 hora, se añadieron 5 ul de HCl 1N para detener la reacción enzimática, las placas se centrifugaron y después se procesaron con el Sistema de Espectroscopía de Masas HTMS BioTrove Rapidfire. Para calcular los valores CI₅₀ a partir de los valores de conversión en porcentaje se usó un control no enzimático.

40 b) Determinación de las CIM: la actividad antibacteriana *in vitro* de los compuestos descritos en los ejemplos se evaluó mediante el ensayo de la Concentración Inhibidora Mínima (CIM) de acuerdo con el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Véase: Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard-octava edición. CLSI document M7-A8 [ISBN 1-56238-689-1]. Clinical and Laboratory Standards Institute» 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898
45 USA, 2006; también Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. CLSI document M100-S20 [ISBN1-56238-716-2]. Clinical and Laboratory Standards Institute.

La determinación de la CIM es un procedimiento de laboratorio convencional para evaluar la actividad antibacteriana de un compuesto. La CIM representa la concentración más baja de un fármaco que inhibe el crecimiento visible de bacterias después de incubar durante una noche. Para determinar el valor de la CIM, una serie de concentraciones del fármaco (por ejemplo de 0,06 μg/ml a 64 μg/ml) se incubó con una cepa de bacteria definida. Típicamente, el intervalo de concentración del fármaco se divide en incrementos dos veces (por ejemplo 0,06 μg/ml, 0,12 μg/ml, 0,25 μg/ml, 0,50 μg/ml, 1,0 μg/ml, etc.) y las diversas concentraciones del fármaco se incuban individualmente durante una noche aproximadamente con el mismo número de bacterias. La CIM se determina después inspeccionando visualmente el efecto del fármaco para cada concentración e identificando la concentración del fármaco más baja que posee un
50 crecimiento bacteriano inhibido en comparación con el control sin fármaco. Típicamente, las bacterias continúan creciendo a concentraciones del fármaco menores que la CIM y no crecen a concentraciones iguales ni superiores del valor CIM.

Los valores CIM descritos en las siguientes Tablas 2 y 3 procedían de ensayos en los que cada compuesto de ensayo se evaluó por duplicado. Como se observa más adelante, en los casos en los que los valores duplicados variaban de 0 - 2 veces, se indicaba el menor de los dos valores. En términos generales, si los valores duplicados variaban más de dos veces, el ensayo se consideraba no válido y se repetía hasta que la variación entre los procesos duplicados fuese ≤ 2 veces. En línea con las pautas del CLSI indicadas anteriormente, para proporcionar un control de calidad apropiado en cada ensayo CIM se utilizaron los organismos de control y los compuestos de referencia. Para considerar válido el ensayo e incluirlo en el presente documento era necesario que los valores CIM generados con estos organismos de
60 control y compuestos de referencia estuviesen incluidos dentro de un intervalo definido. Los expertos en la materia

reconocerán que los valores CIM pueden y deben variar de un experimento a otro. En términos generales, debe reconocerse que los valores CIM frecuentemente varían +/- 2 veces de un experimento a otro. Aunque para cada compuesto y para cada microorganismo se indica una sola CIM, el lector no debe llegar a la conclusión de que cada compuesto se ensayó solo una vez. Varios de los compuestos se sometieron a ensayos múltiples. Los datos indicados en las Tablas 2 y 3 reflejan la actividad relativa de los compuestos y las diferentes CIM que se han generado en estas ocasiones en línea con las pautas descritas anteriormente.

En estas determinaciones CIM se usaron las siguientes cepas bacterianas:

1) *Pseudomonas aeruginosa* UI-18: de tipo silvestre, identificada como PA-7 en las Tablas 2 y 3;

2) *Acinetobacter baumannii/haemolyticus*: Aislado clínico resistente a fármacos múltiples, identificado como AB-3167 en las Tablas 2 y 3;

3) *Escherichia coli* EC-1: VOGEL, virulento de ratón identificado como EC-1 en las Tablas 2 y 3;

4) *Klebsiella pneumoniae*: Aislado resistente a ciprofloxacina, aislado clínico que expresa beta-lactamasas de amplio espectro (BLAE), identificado como KP-3700 en las Tablas 2 y 3.

La Tabla 2 siguiente, muestra los resultados que se obtuvieron con los productos finales descritos en los Ejemplos 1-47. Si se deja en blanco una entrada particular en tabla significa que los datos no están disponibles en ese momento.

La columna 1 corresponde al número de ejemplo, la columna 2 proporciona el nombre IUPAC, la columna 3 proporciona los resultados del ensayo enzimático LpxC, como se ha descrito anteriormente, y las columnas 4-7 proporcionan los datos CIM, como se ha descrito anteriormente.

Tabla 2

| Ejemplo | NOMBRE IUPAC | PA: C150 (µM) | AB-3167 (µg/ml) | EC-1 (µg/ml) | KP- 3700 (µg/ml) | PA-7 (µg/ml) |
|---------|--|------------------|--------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| 1 | (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-tetrazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,00149 | >64,0 | >64,0 | >64,0 | 32 |
| 2 | (2R)-4-[5-fluoro-4-(2-fluoro-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,000596 | >64,0 | 0,25 | 1 | 0,25 |
| 3 | (2R)-4-[4-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,000325 | 64 | 0,25 | 1 | 0,25 |
| 4 | (2R)-4-[5-fluoro-4-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,000717 | >64,0 | 2 | 4 | 0,5 |
| 5 | (2R)-4-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,000822 | >64,0 | 1 | 2 | 1 |
| 6 | (2R)-4-[4-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,000833 | >64,0 | 1 | 2 | 0,5 |
| 7 | (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,000576 | >64,0 | 0,25 | 2 | 1 |
| 8 | (2R)-4-[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,000377 | >64,0 | 0,5 | 2 | 1 |
| 19 | (2R)-4-[5-fluoro-4-[4-(metilio)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,00051 | >64,0 | 0,25 | 1 | 0,5 |
| 10 | (2R)-4-[4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,000823 | >64,0 | 0,25 | 1 | 1 |

(continuación)

| Ejemplo | NOMBRE IUPAC | PA: C150 (µM) | AB-3167 (µg/ml) | EC-1 (µg/ml) | KP-3700 (µg/ml) | PA-7 (µg/ml) |
|---------|--|------------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| 11 | (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(4-propilfenil)piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000482 | >64,0 | 0,125 | 0,5 | 0,5 |
| 12 | (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(pentafluoro-6il-sulfanil)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,00114 | >64,0 | 4 | 16 | 4 |
| 13 | (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,00105 | >64,0 | 1 | 4 | 1 |
| 14 | (2R)-4-[5-fluoro-4-[4-fluoro-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000758 | >64,0 | 0,5 | 2 | 0,5 |
| 15 | (2R)-4-[5-fluoro-4-[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,00205 | >64,0 | 16 | 32 | 16 |
| 16 | (2R)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000336 | >64,0 | 0,25 | 1 | 0,5 |
| 17 | (2R)-4-[5-fluoro-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0005 | >64,0 | 0,5 | 1 | 1 |
| 18 | (2R)-4-[5-fluoro-4-[4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000463 | >64,0 | 0,125 | 2 | 1 |
| 19 | (2R)-4-5-fluoro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000879 | >64,0 | 2 | 4 | 1 |
| 20 | (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000945 | >64,0 | 0,125 | 0,5 | 1 |

(continuación)

| Ejemplo | NOMBRE IUPAC | PA: C150 (µM) | AB-3167 (µg/ml) | EC-1 (µg/ml) | KP-3700 (µg/ml) | PA-7 (µg/ml) |
|---------|---|------------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| 21 | (2R)-4-[5-fluoro-4-[4-(5-metoxipirimidin-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000436 | >64,0 | 0,125 | 0,5 | 1 |
| 22 | (2R)-4-[5-fluoro-4-[4-(4-metoxi-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000181 | >64,0 | <0,0600 | 0,125 | 0,5 |
| 23 | (2R)-4-[5-fluoro-4-[4-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000287 | >64,0 | 0,06 | 0,125 | 0,5 |
| 24 | (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-quinoxalin-6-ilpiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,00123 | >64,0 | 4 | 8 | 4 |
| 25 | (2R)-4-[5-fluoro-4-(3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000412 | >64,0 | 1 | 4 | 2 |
| 26 | (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-inazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0000743 | >64,0 | ≤0,0600 | £0,0600 | 0,25 |
| 27 | (2R)-4-[5-fluoro-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0000498 | >64,0 | 0,25 | 0,5 | 0,5 |
| 28 | (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000564 | >64,0 | 1 | 1 | 0,5 |
| 29 | (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000514 | >64,0 | 0,5 | 1 | 0,5 |
| 30 | (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000108 | >64,0 | 0,25 | 2 | 0,5 |

(continuación)

| Ejemplo | NOMBRE IUPAC | PA: CI50 (µM) | AB-3167 (µg/ml) | EC-1 (µg/ml) | KP- 3700 (µg/ml) | PA-7 (µg/ml) |
|---------|---|------------------|--------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| 31 | (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000213 | >64,0 | 1 | 4 | 0,5 |
| 32 | (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0004 | >64,0 | ≤0,0600 | 1 | 1 |
| 33 | (2R)-4-[4-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0000606 | >64,0 | 0,5 | 2 | 0,5 |
| 34 | (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000834 | >64,0 | 0,25 | 2 | 0,5 |
| 35 | (2R)-4-[4-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000589 | >64,0 | 1 | 2 | 0,5 |
| 36 | (2R)-4-[5-fluoro-4-[3-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000398 | >64,0 | 0,5 | 1 | 1 |
| 37 | (2R)-4-[5-fluoro-4-[3-metil-4-(2H-1,2(3-triazol-2-il)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | | >64,0 | 0,5 | 1 | 1 |
| 38 | (2R)-4-(3,5-difluoro-2-oxo-4-fenilpindin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,00055 | >64,0 | 1 | 2 | 0,5 |
| 39 | (2R)-4-(5-fluoro-3-metoxi-2-oxo-4-fenilpindin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,00807 | 64 | 4 | 8 | 8 |
| 40 | (2R)-4-(5-fluoro-3-hidroxi-2-oxo-4-fenilpindin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | >0,100 | 64 | 16 | 32 | 16 |

(continuación)

| Ejemplo | NOMBRE IUPAC | PA: C150 (µM) | AB-3167 (µg/ml) | EC-1 (µg/ml) | KP-3700 (µg/ml) | PA-7 (µg/ml) |
|---------|---|------------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| 41 | (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-isoxazol-3-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000237 | 16 | 0,5 | 0,25 | 0,5 |
| 42 | (2R)-4-[5-fluoro-4-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000328 | >64,0 | 0,25 | 0,25 | 1 |
| 43 | (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida-d 3 | 0,000653 | >64,0 | 0,25 | 1 | 0,5 |
| 44 | (2R)-4-[5-fluoro-4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida-d 3 | 0,000664 | >64,0 | 0,25 | 1 | 0,25 |
| 45 | (2R)-4-[4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida-d 5 | 0,000547 | >64,0 | 0,125 | 0,5 | 0,5 |
| 46 | (2R)-4-[4-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000229 | >64,0 | 0,125 | 0,5 | 0,5 |
| 47 | (2R)-4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | | >64,0 | 0,25 | 1 | 0,5 |
| 48 | (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000555 | >64,0 | 0,06 | 0,25 | 0,5 |
| 49 | (2R)-4-[5-fluoro-2-oxo-4-[3-(1,3-tiazol-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,000758 | >64 | 0,25 | 1 | 2 |

Ejemplos comparativos 50 a 125

5 Los compuestos designados a continuación pueden prepararse siguiendo los procedimientos generales descritos en los ejemplos 1-49 anteriores. Los productos típicamente derivan de un acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, como se ha descrito anteriormente, utilizando los materiales de partida apropiados, con desprotección opcional de un grupo protector de ácido hidroxámico terminal. Los expertos en la materia conocen los procedimientos usados para describir la síntesis de los precursores o compañeros de acoplamiento tales como ácidos borónicos o ésteres.

10 En la siguiente Tabla 3, la columna 1 corresponde al número de Ejemplo, la columna 2 proporciona el nombre IUPAC, las columnas 3-6 proporcionan los datos biológicos *in vitro* generados de la misma manera como en la Tabla 2, las columnas 7 y 8 proporcionan los tiempos de retención y espectros de masas generados mediante LCMS, usando el procedimiento descrito más adelante. Como se indica mediante una casilla en blanco en la Tabla 3, no todos los datos están actualmente disponibles para todos los compuestos.

Los tiempos de retención mediante LCMS indicados en la columna 7 se generaron de la siguiente manera:

Gradiente:

TFA al 0,05% de 95:5 a 5:95 Agua:ACN

15 **Caudal:** 1,3 ml/min

Dimensiones de la columna: Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m 2,1x30 mm.

Tiempo de procesamiento: 1,1 minutos

Tabla 3

| Número de ejemplo | NOMBRE IUPAC | PA: C150 (µM) | AB-3167 (µg/ml) | EC-1 (µg/ml) | PA:UC12120 (µg/ml) | Tiempo de Retención | Espectro de Masas |
|-------------------|---|---------------|-----------------|--------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| 50 | 4-[5-fluoro-2-oxo-4-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,0682 | >64,0 | >64,0 | >64,0 | 0,42 | 438,1 |
| 51 | 4-[5-fluoro-4-(1H-indazol-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,0039 | >64,0 | >64,0 | >64,0 | 0,49 | 423,1 |
| 52 | 2-fluoro-4-{5-fluoro-1-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfoni)-4-oxobutil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]-N-metilbenzamida | 0,0022 | >64,0 | 64 | 32 | 0,45 | 458,1 |
| 53 | 4-[5-fluoro-4-(4-hidroxilenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,0042 | >64,0 | >64,0 | 64 | 0,46 | 399 |
| 54 | 4-[4-(2,5-dimetoxilenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | >0,100 | >64,0 | >64,0 | >64,0 | 0,58 | 443,1 |
| 55 | 4-(5,5'-difluoro-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,0668 | >64,0 | >64,0 | 64 | | |
| 56 | 4-[4-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,0020 | >64,0 | 8 | 2 | | |

(continuación)

| Número de ejemplo | NOMBRE IUPAC | PA: C150 (µM) | AB-3167 (µg/ml) | EC-1 (µg/ml) | PA: UC12120 (µg/ml) | Tiempo de Retención | Espectro de Masas |
|-------------------|---|---------------|-----------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| 57 | 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0210 | >64,0 | >64,0 | >64,0 | 0,46 | 452,1 |
| 58 | 4-[4-(4-ciano-3-fluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0026 | >64,0 | 32 | 8 | | |
| 59 | 4-[5-fluoro-4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0010 | >64,0 | 1 | 1 | | |
| 60 | 4-[4-[4-(1-ciano-1-(metilil)fenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0039 | >64,0 | 32 | 4 | 0,61 | 450,1 |
| 61 | 4-[4-(3-acetamidofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | >0,100 | >64,0 | >64,0 | >64,0 | 0,47 | 440,1 |
| 62 | 4-[4-(3,5-difluoro-4-(metoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0020 | >64,0 | 4 | 2 | 0,62 | 449 |
| 62 | 4-[4-(3,5-difluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0031 | >64,0 | 8 | 1 | 0,61 | 419 |

(continuación)

| Número de ejemplo | NOMBRE IUPAC | PA: C150 (µM) | AB-3167 (µg/ml) | EC-1 (µg/ml) | PA:UC12120 (µg/ml) | Tiempo de Retención | Espectro de Masas |
|-------------------|---|---------------|-----------------|--------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| 64 | 4-[5-fluoro-4-(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isindol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,0072 | >64,0 | >64,0 | 64 | 0,44 | 452,1 |
| 65 | 4-[5'-fluoro-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,0823 | >64,0 | >64,0 | 32 | 0,31 | 384,1 |
| 66 | 4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,0008 | 64 | 0,5 | 0,5 | | |
| 67 | 4-[5-fluoro-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,0045 | 64 | 16 | 4 | 0,59 | 431 |
| 68 | 4-[5-fluoro-1-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfoni)-4-oxobutil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]-N,N-dimetilbenzamida | 0,0343 | >64,0 | >64,0 | >64,0 | 0,46 | 454,1 |
| 69 | 4-(5'-fluoro-2'-metoxi-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,0166 | >64,0 | 64 | 8 | | |
| 70 | 4-[6-ciano-5'-fluoro-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,0333 | >64,0 | >64,0 | 64 | 0,47 | 409 |

(continuación)

| Número de ejemplo | NOMBRE IUPAC | PA: C150 (µM) | AB-3167 (µg/ml) | EC-1 (µg/ml) | PA:UC12120 (µg/ml) | Tiempo de Retención | Espectro de Masas |
|-------------------|---|---------------|-----------------|--------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| 71 | 4-[5-fluoro-4-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | >0,100 | >64,0 | >64,0 | >64,0 | 0,37 | 438,1 |
| 72 | 4-(5-fluoro-4-furo[3,2-b]piridin-6-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0348 | >64,0 | 64 | 32 | 0,44 | 424 |
| 73 | 4-[3',5'-difluoro-2-oxo-4,4'-bipiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0083 | >64,0 | >64,0 | 8 | 0,43 | 402 |
| 74 | 4-[4-(4-ciano-3-metoxifenil-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0059 | >64,0 | 64 | 16 | | |
| 75 | 4-(5'-fluoro-5,6-dimetoxi-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2H)-il)-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0454 | >64,0 | >64,0 | >64,0 | 0,51 | 444,1 |
| 76 | 4-[4-(4-etoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0011 | >64,0 | 0,25 | 0,5 | 0,63 | 427,1 |

(continuación)

| Número de ejemplo | NOMBRE IUPAC | PA: C150 (µM) | AB-3167 (µg/ml) | EC-1 (µg/ml) | PA:UC12120 (µg/ml) | Tiempo de Retención | Espectro de Masas |
|-------------------|--|---------------|-----------------|--------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| 77 | 4-[4-(2-cianoetil)fenil]-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,0026 | >64,0 | 32 | 4 | 0,54 | 436,1 |
| 78 | 4-{5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,0028 | >64,0 | 4 | 1 | 0,57 | 383,1 |
| 79 | 4-[4-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,0359 | >64,0 | >64,0 | 16 | 0,37 | 440,1 |
| 80 | 4-{5-fluoro-6-hidroxi-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | >0,100 | >64,0 | >64,0 | >64,0 | 0,35 | 400 |
| 81 | 4-{4-(4-acetamidofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0-0243 | >64,0 | 64 | 32 | 0,45 | 440,1 |
| 82 | 4-[4-(3-cianofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,0130 | >64,0 | 64 | 8 | | |
| 83 | 4-(5,5-difluoro-6-metil-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida | 0,0275 | >64,0 | >64,0 | 32 | 0,49 | 416,1 |

(continuación)

| Número de ejemplo | NOMBRE IUPAC | PA: C150 (µM) | AB-3167 (µg/ml) | EC-1 (µg/ml) | PA:UC12120 (µg/ml) | Tiempo de Retención | Espectro de Masas |
|-------------------|---|---------------|-----------------|--------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| 84 | 4-(5-fluoro-1-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]-N-metilbenzamida | 0,0145 | >64,0 | >64,0 | >64,0 | 0,43 | 440,1 |
| 85 | 4-[5'-fluoro-6-(hidroximetil)-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2,H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | >0,100 | >64,0 | >64,0 | >64,0 | 0,32 | 414,1 |
| 86 | 4-[5-fluoro-4-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0017 | >64,0 | 4 | 1 | | |
| 87 | 4-[5-fluoro-2-oxo-4-quinolin-3-ilpiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0061 | >64,0 | 16 | 8 | 0,46 | 434,1 |
| 88 | 4-[5-fluoro-4-[4-(1-metoxietil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0076 | >64,0 | 16 | 4 | 0,59 | 441,1 |
| 89 | 4-(5'-fluoro-6-metoxi-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0031 | >64,0 | 8 | 2 | | |
| 90 | 4-[5-cloro-5'-fluoro-2'-oxo-2,4'-bipiridin-1'(2'H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0125 | >64,0 | 64 | 16 | | |
| 91 | 4-[4-(4-(cianometil)fenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0023 | >64,0 | 16 | 4 | 0,52 | 422,1 |

(continuación)

| Número de ejemplo | NOMBRE IUPAC | PA: C150 (µM) | AB-3167 (µg/ml) | EC-1 (µg/ml) | PA:UC12120 (µg/ml) | Tiempo de Retención | Espectro de Masas |
|-------------------|--|---------------|-----------------|--------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| 92 | 4-(2'-etoxi-5-fluoro-2-oxo-4,4'-bipiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0057 | >64,0 | 8 | 8 | 0,54 | 428,1 |
| 93 | 4-[5-fluoro-4-[3-(metoximetil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0142 | >64,0 | 32 | 8 | | |
| 94 | 4-[4-(2-cianofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0323 | 32 | 8 | 32 | 0,52 | 408 |
| 95 | 4-[4-(4-etoxi-3-fluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0012 | 64 | 1 | 2 | 0,63 | 445,1 |
| 96 | 4-[5-fluoro-4-(2-metilquinolin-7-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0108 | >64,0 | 16 | 32 | 0,39 | 448,1 |
| 97 | 4-[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0012 | >64,0 | 4 | 1 | 0,59 | 419 |
| 98 | 4-[4-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0285 | >64,0 | 64 | 32 | 0,53 | 443,1 |
| 99 | 4-(6-etoxi-5'-fluoro-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0025 | >64,0 | 2 | 2 | | |

(continuación)

| Número de ejemplo | NOMBRE IUPAC | PA: C150 (µM) | AB-3167 (µg/ml) | EC-1 (µg/ml) | PA: UC12120 (µg/ml) | Tiempo de Retención | Espectro de Masas |
|-------------------|--|---------------|-----------------|--------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| 100 | 4-[5-fluoro-4-(3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0025 | >64,0 | 4 | 2 | 0,58 | 413,1 |
| 101 | 4-[4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0052 | >64,0 | 64 | 8 | 0,55 | 438,1 |
| 102 | 4-[4-(4-cloro-3-cianofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0021 | >64,0 | 4 | 4 | 0,6 | 442 |
| 103 | 4-[5-fluoro-4-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0014 | >64,0 | 4 | 0,5 | 0,57 | 401,1 |
| 104 | 4-(5'-fluoro-2-isopropoxi-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | >0,100 | 32 | 8 | 32 | | |
| 105 | 4-[5-fluoro-4-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | | >64,0 | >64,0 | >64,0 | 0,49 | 431,1 |
| 106 | 4-[5-fluoro-2-oxo-4-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0568 | >64,0 | 32 | 64 | 0,5 | 454,1 |
| 107 | 4-[4-(4-clorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0010 | >64,0 | 1 | 0,25 | 0,64 | 417 |
| 108 | 4-[5-fluoro-2-oxo-4-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-isindol-5-il)piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0072 | >64,0 | >64,0 | >64,0 | 0,4 | 438,1 |

(continuación)

| Número de ejemplo | NOMBRE IUPAC | PA: C150 (µM) | AB-3167 (µg/ml) | EC-1 (µg/ml) | PA:UC12120 (µg/ml) | Tiempo de Retención | Espectro de Masas |
|-------------------|---|---------------|-----------------|--------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| 109 | 4-[4-(4-cloro-3-hidroxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0073 | >64,0 | 32 | 32 | 0,56 | 433 |
| 110 | 4-[5-fluoro-4-[2-(metoximetil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | >0,100 | >64,0 | >64,0 | >64,0 | 0,56 | 427,1 |
| 111 | 4-[5-fluoro-4-(2-fluoro-3-metoxi-5-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0030 | >64,0 | 4 | 4 | 0,61 | 445,1 |
| 112 | 4-[4-(3-etoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0031 | >64,0 | 2 | 4 | | |
| 113 | 4-[5-fluoro-2'-oxo-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0296 | >64,0 | >64,0 | 32 | 0,58 | 452 |
| 114 | 4-[4-(4-ciano-3-metilfenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0013 | >64,0 | 4 | 2 | 0,57 | 422,1 |
| 115 | 4-[4-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0741 | >64,0 | 32 | 32 | 0,48 | 428,1 |
| 116 | 4-[5-fluoro-4-(3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0010 | >64,0 | 4 | 1 | 0,58 | 401,1 |

(continuación)

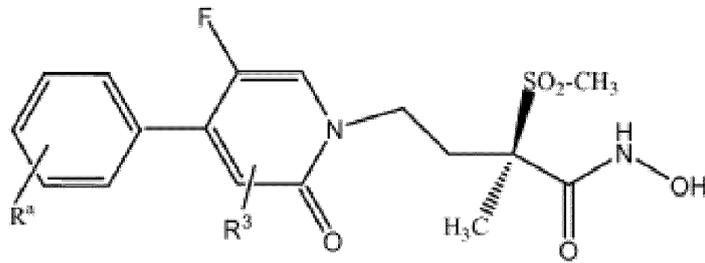
| Número de ejemplo | NOMBRE IUPAC | PA: C150 (µM) | AB-3167 (µg/ml) | EC-1 (µg/ml) | PA:UC12120 (µg/ml) | Tiempo de Retención | Espectro de Masas |
|-------------------|---|---------------|-----------------|--------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| 117 | 4-[4-(213-difluorofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0008 | >64,0 | 2 | 0,5 | 0,59 | 419,1 |
| 118 | 4-[5-fluoro-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0007 | >64,0 | 1 | 1 | 0,57 | 431,1 |
| 119 | 4-[4-(3-ciano-5-metoxifenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0508 | >64,0 | >64,0 | 64 | 0,57 | 438,1 |
| 120 | 4-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0009 | >64,0 | 2 | 1 | 0,57 | 425,1 |
| 121 | 4-[5-fluoro-2-oxo-4-(1 H-pirazol-3-il)piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | | >64,0 | >64,0 | >64,0 | | |
| 122 | 4-[5-fluoro-4-[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0024 | | | | 0,46 | 431,1 |
| 123 | 4-[4-[3-(2-amino-2-oxoetil)fenil]-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | | >64,0 | >64,0 | >64,0 | 0,43 | 440,1 |
| 124 | 4-[4-(4-cianofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0034 | >64,0 | 32 | ,8 | 0,53 | 408 |

(continuación)

| Número de ejemplo | NOMBRE IUPAC | PA: C150 (µM) | AB-3167 (µg/ml) | EC-1 (µg/ml) | PA: UC12120 (µg/ml) | Tiempo de Retención | Espectro de Masas |
|-------------------|--|------------------|--------------------|-----------------|------------------------|---------------------|-------------------|
| 125 | 4-[5-fluoro-4-(2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida | 0,0129 | >64,0 | 64 | 8 | 0,57 | 413,1 |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R³ se representa por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, trifluorometilo o trifluorometoxi;

R^a se representa por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, flúor, cloro, hidroxilo, trifluorometilo y trifluorometoxi.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1 que es (2R)-4-[5-fluoro-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

15 5. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en la fabricación de un medicamento para infecciones bacterianas.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en combinación con uno o más agentes antibacterianos adicionales.