

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 393**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 261/04 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2015 PCT/US2015/027009**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2015 WO15164458**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2015 E 15721435 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 3134401**

54 Título: **Derivados del ácido hidroxámico de isoxazolina como inhibidores de LpxC**

30 Prioridad:

22.04.2014 US 201461982467 P

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

25.10.2018

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

FU, JIPING;

KARUR, SUBRAMANIAN;

LEE, PATRICK;

SWEENEY, ZACHARY KEVIN;

JIN, XIANMING y

LAPOINTE, GUILLAUME

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 687 393 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 del ácido hidroxámico de isoxazolina como inhibidores de LpxC

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere en general a compuestos y composiciones y a otras realizaciones de la invención como se da en las reivindicaciones. La divulgación pertenece al tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram negativas. Más particularmente, la divulgación pertenece al tratamiento de infecciones Gram negativas usando compuestos divulgados aquí, así como a los compuestos en las reivindicaciones para tal uso. Sin estar limitados por la teoría, se cree que los compuestos actúan inhibiendo la actividad de UDP-3-O-(R-3-hidroxicanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC). La invención incluye compuestos de Fórmula (I) que inhiben LpxC, formulaciones farmacéuticas que contienen tales inhibidores. Los inhibidores se pueden usar para tratar infecciones Gram negativas de pacientes. Estos compuestos se pueden formular como composiciones farmacéuticas como tales o en combinación con otros antibacterianos.

Antecedentes de la invención

15 Durante las últimas décadas, la frecuencia de la resistencia a los antimicrobianos y su asociación con enfermedades infecciosas graves han aumentado a tasas alarmantes. La creciente prevalencia de patógenos resistentes, especialmente como agentes que causan infecciones nosocomiales, también llamadas infecciones adquiridas en el hospital, es particularmente desconcertante. De los más de 2 millones de infecciones nosocomiales que ocurren cada año en los Estados Unidos, 50 a 60% son causadas por cepas de bacterias resistentes a los antimicrobianos. La alta tasa de resistencia a los agentes antibacterianos de uso común aumenta la morbilidad, la mortalidad y los costes asociados con las infecciones nosocomiales. En los Estados Unidos, se cree que las infecciones nosocomiales contribuyen o causan más de 77,000 muertes por año y cuestan aproximadamente entre \$ 5 y \$ 10 mil millones anuales. Entre los organismos Gram positivos, los patógenos resistentes más importantes son el Staphylococcus aureus resistente a la meticilina-(oxacilina) (MRSA), los neumococos resistentes a la β -lactama y resistentes a múltiples fármacos y los enterococos resistentes a la vancomicina. Entre las causas importantes de la resistencia a Gram negativas se incluyen las β -lactamasas de espectro extendido (ESBLs) en Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli y Proteus mirabilis, resistencia de la β -lactamasa a la cefalosporina de tercera generación de alto rendimiento (Amp C) entre Enterobacterespecies y Citrobacter freundii, y genes de resistencia a múltiples fármacos observados en Pseudomonas, Acinetobacter y Stenotrophomonas.

20 El problema de la resistencia antibacteriana se ve agravado por la existencia de cepas bacterianas resistentes a múltiples antibacterianos. Por ejemplo, aislados de Pseudomonas aeruginosa resistentes a las fluoroquinolonas son virtualmente todos resistentes a medicamentos antibacterianos adicionales.

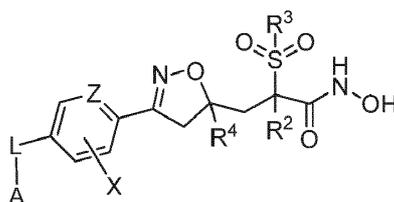
25 Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos antibacterianos, particularmente antibacterianos con novedosos mecanismos de acción o novedosas estructuras químicas que eviten al menos algunos de los mecanismos de resistencia predominantes. Gran parte del esfuerzo de descubrimiento antibacterial en la industria farmacéutica está dirigido al desarrollo de fármacos efectivos contra bacterias Gram positivas. Sin embargo, también existe la necesidad de nuevos antibacterianos Gram negativos. Las bacterias Gram negativas son en general más resistentes a una gran cantidad de antibacterianos y agentes quimioterapéuticos que las bacterias Gram positivas.

30 El documento WO 2012/137094 A1 se refiere a compuestos y a su uso antibacteriano como inhibidores de LpxC, comprendiendo dicho compuesto un anillo de isoxazol.

40 Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos novedosos, formulaciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, y los compuestos para uso en métodos para tratar infecciones bacterianas Gram negativas, como se presenta en las reivindicaciones.

45 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I) y composiciones que contienen estos compuestos. Los compuestos de la invención son generalmente de Fórmula (I),



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z es N o CR¹, donde R¹ se selecciona de H, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ haloalquilo;

R² y R³ se seleccionan independientemente de C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ haloalquilo,

R⁴ es H o C₁₋₄ alquilo;

X se selecciona de H, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y CN;

5 L se selecciona de -C≡C-, -CR⁵=CR⁶-, -O-, -S-, y un enlace directo entre A y el anillo que contiene Z;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de H, halo, C₁₋₄ alquilo, y C₁₋₄ haloalquilo; y

10 A es halo, CN, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, fenilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene hasta cuatro heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo, y heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo,

15 en donde los C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, fenilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene hasta cuatro heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo, y heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo están cada uno opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados de halo, hidroxí, CN, R¹⁰, -(CH₂)₀₋₂OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -SO₂R¹⁰, -S(O)(NH)R¹⁰, y -(CH₂)₀₋₂N(R¹⁰)₂;

donde cada R¹⁰ es independientemente H o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de amino, hidroxí, C₁₋₄ alcoxi, y CN; y -N(R¹⁰)₂ puede representar un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S como un miembro de anillo, y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxí, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, y amino.

20 Diversas realizaciones de estos compuestos se describen adicionalmente aquí y en las reivindicaciones. Por lo tanto, las reivindicaciones deben considerarse como incorporadas aquí.

25 En un aspecto, la presente divulgación para fines de referencia proporciona un método para inhibir una enzima desacetilasa en bacterias Gram negativas, que afecta de este modo al crecimiento bacteriano, que comprende administrar a un paciente que necesita tal inhibición un compuesto de fórmula I. En esto y en los siguientes aspectos de la invención o de la divulgación, puede usarse cualquier especie o subgénero de Fórmula I descrita en este documento.

30 En otro aspecto, la invención proporciona una cantidad inhibitoria de un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de una infección bacteriana Gram negativa, seleccionándose preferiblemente las bacterias Gram negativas del grupo que consiste en Pseudomonas aeruginosa y otras especies de Pseudomonas, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia y otras especies de Burkholderia, Alcaligenes xylosoxidans, especies de Acinetobacter, Enterobacteriaceae, Haemophilus, Moraxella, Bacteroides, Francisella, Shigella, Proteus, Vibrio, Salmonella, Bordetella, Helicobacter, Legionella, Citrobacter, Serratia, Campylobacter, Yersinia y Neisseria.

35 Otra realización de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende una cantidad efectiva del compuesto de Fórmula I como se describe en este documento.

Se proporcionan formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención que incluyen cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la formulación comprende al menos dos vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otros aspectos de la invención se discuten a continuación.

40 El presente texto proporciona compuestos novedosos como realización de la invención, divulga métodos para inhibir LpxC en bacterias Gram negativas y divulga novedosos métodos para tratar infecciones bacterianas. Los compuestos proporcionados en este documento pueden formularse en formulaciones farmacéuticas y medicamentos que son para uso en los métodos de la invención. La divulgación también proporciona el uso de los compuestos para preparar medicamentos y formulaciones farmacéuticas, para el uso de los compuestos en la inhibición de LpxC, y para el uso de los compuestos en el tratamiento de infecciones bacterianas en un sujeto.

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

"LpxC" es una abreviatura que significa UDP-3-O-(R-3-hidroxican-ol)-N-acetilglucosamina desacetilasa.

50 Esta invención está dirigida a compuestos de Fórmula I y subformulas de los mismos, así como a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas. Esta divulgación también está dirigida a los compuestos de la invención o sus composiciones como inhibidores de LpxC. Los compuestos son particularmente útiles para interferir con el ciclo de vida de las bacterias Gram negativas y para tratar o prevenir una infección bacteriana Gram negativa o las condiciones fisiológicas asociadas con la misma. La presente

invención también está dirigida a combinaciones útiles para terapia para tratar o prevenir una infección bacteriana Gram negativa en pacientes que usan los compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas, o kits de los mismos en combinación con al menos otro agente terapéutico.

Descripción detallada de la invención

- 5 A los efectos de interpretar esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se especifique otra cosa y, cuando corresponda, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

Definiciones

Los términos usados en la especificación tienen los siguientes significados:

- 10 Como se usa en este documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. En ciertos aspectos, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un humano.

- 15 Como se usa en este documento, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad de línea de base de una actividad o proceso biológico.

- 20 Como se usa en este documento, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, para mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos en estas). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

- 25 Como se usa en el presente documento, el término "un", "uno", "una", "el", "la" y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse para abarcar tanto el singular como el plural a menos que aquí se indique otra cosa o se contradiga claramente por el contexto.

- 30 Todos los métodos descritos aquí se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa en la presente o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o el lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado aquí está destinado meramente a iluminar mejor la invención y no representa una limitación en el alcance de la invención reivindicada.

- 35 El término "agente antibacteriano" se refiere a agentes sintetizados o modificados en el laboratorio que tienen ya sea actividad bactericida o bacteriostática. Un agente "activo" en este contexto inhibirá el crecimiento de *P. aeruginosa* y/u otras bacterias Gram negativas. El término "inhibir el crecimiento" indica que se reduce la tasa de aumento en los números de una población de una bacteria particular. Por lo tanto, el término incluye situaciones en las que la población bacteriana aumenta pero a una tasa reducida, así como situaciones en las que se detiene el crecimiento de la población, así como situaciones en las que se reduce el número de bacterias en la población o incluso se ha eliminado la población. Si se usa un ensayo de actividad enzimática para seleccionar inhibidores, se pueden hacer modificaciones en la absorción/eflujo bacteriano, solubilidad, vida media, etc., a los compuestos con el fin de correlacionar la inhibición de la enzima con la inhibición del crecimiento.

- 40 "Opcionalmente sustituido" significa que el grupo aludido puede ser sustituido en una o más posiciones por una cualquiera o cualquier combinación de los radicales listados a continuación.

"Halo" o "halógeno", como se usa en este documento, pueden ser flúor, cloro, bromo o yodo.

- 45 "C₁-C₆ Alquilo", como se usa en el presente documento, denota alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, como C₆ o C₃, entonces la definición debe modificarse en consecuencia, tal como "C₁-C₄-Alquilo" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo.

- 50 "C₁-C₆ Alcoxi", como se usa en el presente documento, denota alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, entonces la definición debe modificarse en consecuencia, tal como "C₁-C₄-Alcoxi" representará metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi.

"C₁-C₄ Haloalquilo", como se usa en el presente documento, denota alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-4 átomos de carbono con al menos un hidrógeno sustituido con un halógeno. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, entonces la definición debe modificarse en consecuencia, tal como "C₁-C₄-

haloalquilo" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec- butilo y tert-butilo que tienen al menos un hidrógeno sustituido con halógeno, tal como cuando el halógeno es flúor: CF_3CF_2 -, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ -, $\text{CH}_3\text{-CF}_2$ -, CF_3CF_2 -, CF_3 , CF_2H -, $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CHCF}_3$ o $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2$ -.

5 "C₃-C₈ Cicloalquilo " como se usa en el presente documento se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₃-C₆, entonces la definición se modificará en consecuencia.

10 "Heterociclilo de 4 a 8 miembros", "heterociclilo de 5 a 6 miembros", "heterociclilo de 3 a 10 miembros", "heterociclilo de 3 a 14 miembros", "heterociclilo de 4 a 14 miembros" y "Heterociclilo de 5 a 14 miembros", se refiere, respectivamente, a anillos heterocíclicos de 4 a 8 miembros, de 5 a 6 miembros, de 3 a 10 miembros, de 3 a 14 miembros, de 4 a 14 miembros y de 5 a 14 miembros que contienen 1 a 7, 1 a 5 o 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que pueden estar saturados o parcialmente saturados. El grupo heterocíclico puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono. El término "heterociclilo" incluye grupos de anillo individuales, grupos de anillo condensados y grupos puenteados. Ejemplos de tales heterociclilos incluyen, pero no están limitados a, pirrolidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, 3,8-diazabicyclo [3.2.1]octano, 3-Oxa-8-aza-biciclo [3.2.1]octano, 8-Oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano, 2-Oxa-5-aza-biciclo [2.2.1] heptano, 2,5-Diaza-biciclo [2.2.1] heptano, azetidina, etilendioxo, oxtano o tiazol.

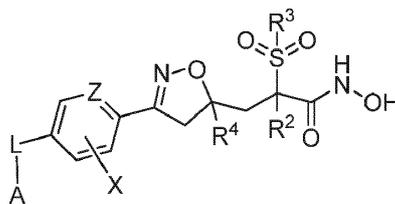
20 "Heteroarilo" es un anillo completamente insaturado (aromático). El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico, o tricíclico de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5-10 miembros (por ejemplo, monociclo de 5-7 miembros o un biciclo de 8-10 miembros) o un sistema de anillo de 5-7 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen furano, isotriazol, tiadiazol, oxadiazol, indazol, indazol, indol, quinolina, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5- imidazolilo, 3-, 4- o 5- pirazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-(1,2,4-triazolilo), 4- o 5-(1,2,3-triazolilo), tetrazolilo, triazina, pirimidina, 2-, 3-, o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4- o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo y 2-, 4- o 5-pirimidinilo.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH.

Se describen aquí diversas realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

30 La invención proporciona compuestos de Fórmula (I) y diversos subgéneros de los mismos, como se describe aquí, y métodos para usar estos compuestos para tratar infecciones o inhibir el crecimiento o la supervivencia bacterianos. Las siguientes realizaciones enumeradas representan ciertos aspectos de la invención:

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Z es N o CR¹, donde R¹ se selecciona de H, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ haloalquilo;

R² y R³ se seleccionan independientemente de C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ haloalquilo,

R⁴ es H o C₁₋₄ alquilo;

X se selecciona de H, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y CN;

40 L se selecciona de -C≡C-, -CR⁵=CR⁶-, -O-, -S-, y un enlace directo entre A y el anillo que contiene Z;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de H, halo, C₁₋₄alquilo, y C₁₋₄ haloalquilo; y

A es halo, CN, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, fenilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆alquinilo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene hasta cuatro heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo, y heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo,

45

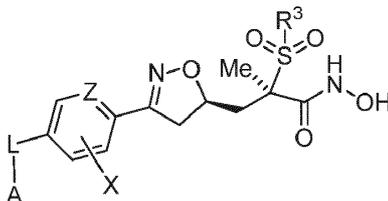
- 5 en donde los C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, fenilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquiniilo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene hasta cuatro heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo, y heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo están cada uno opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, CN, R¹⁰, -(CH₂)₀₋₂OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -SO₂R¹⁰, -S(O)(NH)R¹⁰, y -(CH₂)₀₋₂N(R¹⁰)₂;
- donde cada R¹⁰ es independientemente H o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de amino, hidroxilo, C₁₋₄ alcoxi, y CN; y -N(R¹⁰)₂ puede representar un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S como un miembro de anillo, y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, y amino.
- 10 En realizaciones seleccionadas de estos compuestos,
- Z es N o CR¹, donde R¹ se selecciona de H, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ haloalquilo;
- R² y R³ se seleccionan independientemente de C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ haloalquilo,
- R⁴ es H o C₁₋₄ alquilo;
- X se selecciona de H, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y CN;
- 15 L se selecciona de -C≡C-, -CR⁵=CR⁶-, -O-, -S-, y un enlace directo entre A y el anillo que contiene Z;
- R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de H, halo, C₁₋₄ alquilo, y C₁₋₄ haloalquilo; y
- A es halo, CN, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, fenilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquiniilo, y heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo,
- 20 en donde los C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, fenilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquiniilo, y heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo están opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, CN, -OR, y -NR² donde cada R es independientemente H o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de amino, hidroxilo, C₁₋₄ alcoxi, y CN.
- 25 En algunas de estas realizaciones, A es halo, CN, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, fenilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquiniilo, heteroarilo de 5-6 miembros tal como piridinilo, triazolilo, oxazolilo o tiazolilo, y heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo, tal como morfolina, piperidina, pirrolidina y piperazina.
- Cada uno de los compuestos en la Tabla A es una realización específica de la invención.
2. El compuesto de la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es H o F.
- 30 3. El compuesto de la realización 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es metilo.
4. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es metilo.
5. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es H.
- 35 6. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es CH o CF.
7. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es N.
- 40 8. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A-L- es un grupo de la fórmula



donde A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁₋₄ alquilo y C₃₋₆ cicloalquilo, en donde A está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, CN, -OR, y -N(R¹⁰)₂ donde cada R¹⁰ es independientemente H o C₁₋₄ alquilo.

- 45 9. El compuesto de la realización 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es C₁₋₄ alquilo o ciclopropilo y está opcionalmente sustituido con F, OH, o OMe.

10. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-9, que es de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica, que comprende:

5 el compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

un portador farmacéuticamente aceptable.

12. Una combinación farmacéutica que comprende:

10 un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

una una cantidad efectiva como antibacteriana de un segundo agente terapéutico, y

un portador farmacéuticamente aceptable.

13. La composición de combinación farmacéutica de acuerdo con la realización 12, en donde el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en Ampicilina, Piperacilina, Penicilina G, Ticarcilina, Imipenem, Meropenem, Azitromicina, Eritromicina, Aztreonam, Cefepima, Cefotaxima, Ceftriaxona, Cefatazidima, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Clindamicina, Doxiciclina, Gentamicina, Amikacina, Tobramicina, Tetraciclina, Tegacyclin, Rifampicina, Vancomicina y Polimixina.

14. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar como un medicamento.

20 15. Un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las realizaciones 1 a 10 para tratar una infección bacteriana Gram negativa, que comprende especialmente:

administrar al sujeto una una cantidad efectiva como antibacteriana del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 16. El compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la realización 15, en donde la infección bacteriana gram negativa es una infección que comprende al menos una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Acinetobacter*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Bacteroids*, *Fransicella*, *Shigella*, *Proteus*, *Vibrio*, *Salmonella*, *Bordetella*, *Helicobactor*, *Legionella*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Campylobactor*, *Yersinia* y *Neisseria*.

30 17. El compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la realización 16, en donde la bacteria es una Enterobacteriaceae que se selecciona del grupo que consiste de las especies *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Providencia*, *Morganella*, *Cedecea*, *Yersinia*, y *Edwardsiella* y *Escherichia coli*.

35 Los compuestos de la invención incluyen cada uno de los siguientes, o cualquier combinación de los mismos, y sus sales farmacéuticamente aceptables:

3-(3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [1-A, 1-B]

(R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [2-A]

3-(3-([1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [3-A, 3-B]

3-(3-(4-(but-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [4-A, 4-B]

40 3-(3-(4-ciclopropilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [5-A, 5-B]

(R)-3-((R)-3-(4-(ciclopropiletinil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [6-A]

3-(3-(4-(but-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [8-A, 8-B]

- N-hidroxi-3-(3-(4-(4-hidroxibut-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [10-A, 10-B]
- 3-(3-(3-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [12A, 12 B]
- 3-(3-(4-(ciclopropiletinil)-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [13-A, 13-B]
- 5 N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-(3-(5-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [14-A, 14-B]
- 3-(3-(5-(ciclopropiletinil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [15-A, 15-B]
- 3-(3-(2-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [16-A, 16-B]
- 10 3-(3-(4-(ciclopropiletinil)-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [17-A, 17-B]
- (R)-3-((R)-3-(4-(4-fluorobut-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida 22
- (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-propilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [23]
- (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-((E)-prop-1-en-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [24]
- 15 (R)-3-((R)-3-(4-((Z)-1-fluoroprop-1-en-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [29]
30. (2R)-N-hidroxi-3-((5R)-3-(4-(5-hidroxihexa-1,3-diy-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
31. (R)-3-((R)-3-(4-etilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
32. (R)-3-((R)-3-(4-etiltio)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
- 20 33. (R)-3-((R)-3-(4-(3-fluoropropil) fenil)-4, 5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metil sulfonil) propanamida
34. (R)-3-((R)-3-(4-(4-fluorobutil) fenil)-4, 5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metil sulfonil) propanamida
- 39A. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4-(((1r,3R)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)etnil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
- 25 39B. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4-(((1s,3S)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)etnil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
40. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(2-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)
41. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)
42. (R)-3-((R)-3-(4-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
43. (R)-3-((R)-3-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
- 30 44. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4-((3-metoxiciclobutil)etnil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
45. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(R)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)
46. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(S)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)
47. (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)
- 35 48. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(2-metoxietoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
49. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(R)-1-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)
50. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(2-hidroxietoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)
- 40 51. (2R)-N-hidroxi-3-((5R)-3-(4'-(2-hidroxi-1-metoksiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
52. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4-((3-(metoximetil)ciclobutil)etnil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida

53. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4-((3-(metoximetil)ciclobutil)etnil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
54. (R)-3-((R)-3-(4-((3-fluorociclobutil)etnil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
- 5 55. (R)-3-((R)-3-(4-((3-(cianometil)ciclobutil)etnil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
56. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-((S)-1-hidroxietyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)
57. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)
58. (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)
- 10 59. (R)-3-((R)-3-(2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)
60. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-((R)-2-hidroxi-3-metoxipropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
61. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-((R)-2-hidroxi-propoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
- 15 62. (R)-3-((R)-3-(4-(but-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
64. (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida
65. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
- 20 66. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
67. (R)-N-hidroxi-2-metil-3-((R)-3-(4-(6-metilpiridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-(metilsulfonil)propanamida
68. (R)-N-hidroxi-2-metil-3-((R)-3-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-(metilsulfonil)propanamida
- 25 69. (R)-3-((R)-3-(4'-(2-cianopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
70. (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)
71. (R)-3-((R)-3-(4-(2-etilpiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
72. (2R)-3-((5R)-3-(4'-(1,2-dihidroxietyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
- 30 73. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
74. (2R)-N-hidroxi-2-metil-3-((5R)-3-(4'-(metilsulfinil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-(metilsulfonil)propanamida
- 35 75. (2R)-N-hidroxi-3-((5R)-3-(4'-(2-hidroxi-1-metoxietyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamidapropionamida
76. (2R)-N-hidroxi-2-metil-3-((5R)-3-(4'-(S-metilsulfonimidoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-(metilsulfonil)propanamida
77. (R)-3-((R)-3-(4'-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
- 40 78. (R)-3-((R)-3-(4-(piridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
79. (R)-3-((R)-3-(2',6'-difluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
80. (R)-3-((R)-3-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida

81. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
82. (R)-3-((R)-3-(4-(3-cloropiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
83. (R)-3-((R)-3-(4-(4-fluoropiridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
- 5 84. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
85. (R)-3-((R)-3-(4-(3-metilpiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
86. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-((R)-3-hidroxi-2-metoxipropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
- 10 87. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(hidroximetil)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
88. (R)-3-((R)-3-(2',6'-difluoro-4'-((R)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
- 15 89. (R)-3-((R)-3-(2'-fluoro-4'-((R)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
90. (R)-3-((R)-3-(2'-metil-4'-((R)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
91. (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-3-((R)-3-(4-(tiofen-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida
92. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4-(isotiazol-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
- 20 93. (R)-3-((R)-3-(4'-((2S,3R)-2,3-dihidroxi-butil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida.
94. (R)-3-((R)-3-(4'-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
- 25 95. (R)-3-((R)-3-(4'-((R)-1,2-dihidroxi-etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
96. (2R)-3-((5R)-3-(4'-(1,3-dihidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
97. (R)-3-((R)-3-(4-((4-((R)-1,2-dihidroxi-etil)fenil)etiril)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
- 30 98. (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-3-((R)-3-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etiril)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida
99. (R)-3-((R)-3-(4-((4-((S)-1,2-dihidroxi-etil)fenil)etiril)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
- 35 100. (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-3-((R)-3-(4-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida
101. (R)-3-((R)-3-(4-etil-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
102. (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4'-(2-hidroxi-etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)
103. (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
- 40 104. (R)-3-((R)-3-(4'-(cianometil)-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
105. (R)-3-((R)-3-(3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida
- 45 107. (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4'-((R)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida

108. (R)-3-((R)-3-(3-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
109. (R)-3-((R)-3-(3-fluoro-4-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
- 5 110. (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4'-(2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
111. (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida
- 10 112. (R)-3-((R)-3-(3-fluoro-4-(2-isopropilpiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
113. (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4'-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
114. (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
- 15 115. (R)-3-((R)-3-(2,2'-difluoro-4'-((R)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
116. (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(2,2',6'-trifluoro-4'-((R)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida
- 20 117. (R)-3-((R)-3-(3-fluoro-4-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
118. (R)-3-((R)-3-(4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
119. (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
- 25 120. (R)-3-((R)-3-(4-etil-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
121. (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-((R)-2-hidroxiopropil)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
122. (R)-3-((R)-3-(2,6-difluoro-4'-((R)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida
- 30 123. (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida.

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar mediante las rutas de síntesis generales a continuación, ejemplos específicos de los cuales se describen con más detalle en los Ejemplos.

- 35 La divulgación incluye adicionalmente para fines de referencia cualquier variante de los presentes procedimientos, en los que se usa un producto intermedio obtenible en cualquier etapa del mismo como material de partida y se llevan a cabo las etapas restantes, o en los que los materiales de partida se forman in situ bajo las condiciones de reacción, o en el que los componentes de la reacción se utilizan en forma de sus sales o material ópticamente puro.

Los compuestos de la presente invención y los compuestos intermedios también se pueden convertir entre sí de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

- 40 Dentro del alcance de este texto, solo un grupo fácilmente eliminable que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como "grupo protector", a menos que el contexto indique otra cosa. La protección de grupos funcionales por tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de escisión se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que pueden eliminarse fácilmente (es decir, sin
- 45
- 50

la aparición de reacciones secundarias indeseadas) por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotólisis o, alternativamente, bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, por escisión enzimática).

5 Las sales (que son sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las sales de compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos se pueden formar, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo la sal de sodio del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos, tal como hidróxido de sodio o potasio, carbonato o hidrogenocarbonato, con los correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco o se usa preferiblemente una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de manera habitual, por ejemplo tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Las sales internas de compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, pueden formarse, por ejemplo mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, al punto isoeléctrico, por ejemplo con bases débiles, o por tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales metálicas y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados y sales de adición de ácidos, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente básico adecuado.

20 Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención se pueden separar de manera conocida por los expertos en la técnica en los isómeros individuales; los diastereoisómeros pueden separarse, por ejemplo, mediante partición entre mezclas de disolventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre sílica gel o por ejemplo cromatografía líquida a presión media a sobre una columna en fase reversa, y los racematos pueden separarse, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sal ópticamente puros y la separación de la mezcla de diastereoisómeros que se puede obtener, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los productos intermedios y finales se pueden manipular y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re) cristalización y similares.

Lo siguiente aplica en general a todos los procesos mencionados en este documento aquí antes y en lo sucesivo.

30 Todas las etapas de proceso mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas por los expertos en la técnica, incluidas las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, que incluyen, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos utilizados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 190 °C, que incluye, por ejemplo, de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo de -80 a -60 °C, a temperatura ambiente, a -20 °C a 40 °C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

40 En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo de manera análoga a los métodos descritos en "Pasos de proceso adicionales".

45 Los disolventes a partir de los cuales pueden seleccionarse aquellos disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2 propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano o mezclas de esos disolventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique otra cosa en la descripción de los procesos. Tales mezclas de disolventes también se pueden usar en la manipulación, por ejemplo mediante cromatografía o partición.

Los compuestos de la presente invención, que incluyen sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente utilizado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

La divulgación se refiere también a aquellas formas del proceso en las que se usa un compuesto obtenible como intermedio en cualquier etapa del proceso como material de partida y se llevan a cabo las etapas del proceso restantes, o en las que se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se usa en forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en forma de una sal, o un compuesto obtenible mediante el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente in situ.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o pueden producirse por métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, volumen 21).

El término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no ser superponibles en su asociado de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su asociado de imagen especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede ser especificada por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levógira) que rotan la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D de sodio. Ciertos compuestos descritos en este documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-.

Dependiendo de la selección de los materiales de partida y procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo en el número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos estos posibles estereoisómeros, que incluyen mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar usando tintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser una configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear una unidad estructural básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O, O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, que incluyen sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son las comúnmente usadas en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, que incluyen sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar polimorfos inherentemente o por diseño.

Como se usa en este documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la presente invención. Las "sales" son "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad y las propiedades biológicas de los compuestos de esta invención y que típicamente no son indeseables biológicamente o de alguna otra manera. En

muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino o carboxilo o grupos similares a los mismos.

5 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/hidrocloreto, clortalofilaonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

10 Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

15 Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, metanosulfónico ácido, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

20 Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Algunas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una unidad estructural básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido de Na, Ca, Mg o K, carbonato, bicarbonato o similar), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea posible. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

35 Cualquier fórmula dada en este documento también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), detección o técnicas de generación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón individual (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F de la presente invención puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una vida media in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la presente invención. La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa aquí significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (incorporación de deuterio 52,5% en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (incorporación

de deuterio 60%), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

- 5 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

10 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristal adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de compuestos de la presente invención mediante procedimientos conocidos de formación de co-cristal. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co-sublimado, co-fusión o puesta en contacto en compuestos en solución de la presente invención con el formador de co-cristal bajo condiciones de cristalización y co-cristales aislantes así formados. Los formadores de co-cristal adecuados incluyen aquellos descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la presente invención.

- 15 Todos los métodos descritos aquí se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en la presente o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o el lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado aquí está destinado meramente a iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo.

20 La presente invención proporciona novedosos compuestos y formulaciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, y métodos de inhibición de UDP-3-O-(R-3-hidroxicanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC), y se divulgan métodos para tratar infecciones bacterianas Gram negativas.

25 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ²H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias. Por ejemplo, la sustitución de deuterio en enlaces de hidrocarburo no intercambiables (por ejemplo, C-H) puede retardar la epimerización y/o la oxidación metabólica in vivo.

30 Los compuestos marcados isotópicamente de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I), se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Secciones de Preparaciones acompañantes usando un reactivo marcador apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado previamente.

En otro aspecto, la presente divulgación para fines de referencia proporciona un método para inhibir una enzima desacetilasa en una bacteria Gram negativa, comprendiendo el método la etapa de poner en contacto las bacterias Gram negativas con un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o su sal.

35 En todavía otro aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar un sujeto con una infección bacteriana Gram negativa, comprendiendo el método la etapa de administrar al sujeto que lo necesita una cantidad efectiva como antibacteriana de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar afecciones causadas por la producción bacteriana de endotoxinas y, en particular, por bacterias Gram negativas y bacterias que usan LpxC en la biosíntesis de lipopolisacáridos (LPS) o endotoxinas.

45 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de pacientes que padecen de o son susceptibles a neumonía, sepsis, fibrosis quística, herida, pie diabético complicado o infecciones de vías urinarias complicadas y enfermedades de transmisión sexual causadas por patógenos Gram negativos. Los compuestos de la invención también son útiles en las condiciones que son causadas o exacerbadas por la producción bacteriana de lípidos A y LPS o endotoxinas, tales como sepsis, choque séptico, inflamación sistémica, inflamación localizada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y aguda. Las exacerbaciones de la bronquitis crónica (AECB). Para estas condiciones, el tratamiento incluye la administración de un compuesto de la invención, o una combinación de compuestos de la invención, opcionalmente con un segundo agente en donde el segundo agente es un segundo agente antibacteriano o un segundo agente no antibacteriano.

50 Para sepsis, choque séptico, inflamación sistémica, inflamación localizada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica (AECB), los segundos agentes no antibacterianos preferidos incluyen antiendotoxinas que incluyen anticuerpos que se unen al receptor de endotoxina, anticuerpos que se unen a endotoxinas, anticuerpos de proteína de unión a antiCD14, anticuerpos de proteína de unión a antilipopolisacáridos e inhibidores de tirosina quinasa.

55 En el tratamiento de infecciones graves o crónicas del tracto respiratorio, los compuestos de la presente invención también pueden usarse con segundos agentes no antibacterianos administrados por inhalación. Los agentes no antibacterianos preferidos usados en este tratamiento incluyen esteroides antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios

no esteroideos, broncodilatadores, mucolíticos, agentes terapéuticos contra el asma y agentes tensioactivos de fluido pulmonar. En particular, el agente no antibacteriano se puede seleccionar de un grupo que consiste en albuterol, salbuterol, budesonida, beclometasona, dexametasona, nedocromil, beclometasona, fluticasona, flunisolida, triamcinolona, ibuprofina, rofecoxib, naproxeno, celecoxib, nedocromilo, ipratropio, metaproterenol, pirbuterol, salmeterol, broncodilatadores, mucolíticos, califectante, beractante, poractant alfa, surfaxin y pulmozyme (también llamado domasa alfa).

5

Los compuestos de la invención se pueden usar, solos o en combinación con un segundo agente antibacteriano para el tratamiento de una infección respiratoria grave o crónica que incluye infecciones pulmonares graves y nosocomiales tales como las causadas por *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxitoca*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii*, *Alcaligenes xylooxidans*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Providencia stuartii* y *Citrobacter freundii*, infecciones pulmonares comunitarias tales como las causadas por *Haemophilus influenzae*, especies de *Legionella*, *Moraxella catarrhalis*, especies de *Enterobacter*, especies de *Acinetobacter*, especies de *Klebsiella* y especies de *Proteus*, e infecciones causadas por otras especies bacterianas como especies de *Neisseria*, especies de *Shigella*, especies de *Salmonella*, especies de *Helicobacter pylori*, *Vibrionaceae* y *Bordetella*, así como las infecciones son causadas por una especie de *Brucella*, *Francisella tularensis* y/o *Yersinia Pestis*.

10

15

Un compuesto de la presente invención también puede usarse en combinación con otros agentes, por ejemplo, un agente antibiótico adicional que es o no de la fórmula I, para el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto.

20

Por el término "combinación", se entiende una combinación fija en una forma de unidad de dosificación, o un kit de partes para la administración combinada en la que un compuesto de la presente invención y un asociado de combinación pueden administrarse independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permiten especialmente que los asociados de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.

25

Cuando se usan para tratar bacterias Gram negativas, los compuestos de la presente invención pueden usarse para sensibilizar bacterias Gram negativas a los efectos de un segundo agente.

Una realización de la presente invención es compuestos de la presente invención usados en combinación con un segundo agente antibacteriano, ejemplos no limitantes de agentes antibacterianos se pueden seleccionar de los siguientes grupos:

30

(1) Macrólidos o cetólidos tales como eritromicina, azitromicina, claritromicina y telitromicina;

(2) Beta-lactámicos incluyendo penicilina como penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocilina, cefalosporina como cefalotina, cefapirina, cefradina, cefaloridina, cefazolina, cefamandol, cefuroxima, cefalexina, cefprozil, cefaclor, loracarbef, cefoxitina, cefinetazol, cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixima, cefpodoxima, ceftibuten, cefdinir, cefpirome, cefepima y carbapenémicos como carbapenem, imipenem, meropenem y PZ-601;

35

(3) monobactamas tales como aztreonam;

(4) Quinolonas tales como ácido nalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacin, pefloxacin, enoxacin, ofloxacin, levofloxacin, ciprofloxacina, temafloxacin, lomefloxacina, fleroxacin, grepafloxacin, esparfloxacina, trovafloxacin, clinafloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, sitafloxacina, ganefloxacina, gemifloxacina y pazufloxacina;

40

(5) sulfonanmidas antibacterianas y sulfanilamidias antibacterianas, que incluyen ácido para-aminobenzoico, sulfadiazina, sulfisoxazol, sulfametoxazol y sulfatalidina;

(6) Aminoglucósidos tales como estreptomycin, neomicina, kanamicina, paromicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, espectinomycin, sisomicina, dibekalina e isepamicina;

45

(7) Tetraciclinas tales como tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, tetraciclina;

(8) Rifamicinas tales como rifampicina (también llamada rifampina), rifapentina, rifabutina, bezoxazinorifamicina y rifaximina;

(9) Lincosamidas tales como lincomicina y clindamicina;

50

(10) Glicopéptidos tales como vancomicina y teicoplanina;

(11) Streptogramins tales como quinupristin y dalfopristin;

(12) oxazolidinonas tales como linezolid;

(13) polimixina, colistina y colomicina;

(14) Trimetoprim y bacitracina.

(15) inhibidores de la bomba de eflujo.

- 5 El segundo agente antibacteriano se puede administrar en combinación con los compuestos de la presente invención en donde el segundo agente antibacteriano se administra antes, simultáneamente o después del compuesto o compuestos de la presente invención. Cuando se desea la administración simultánea de un compuesto de la invención con un segundo agente y la vía de administración es la misma, entonces un compuesto de la invención se puede formular con un segundo agente en la misma forma de dosificación. Un ejemplo de una forma de dosificación que contiene un compuesto de la invención y un segundo agente es una tableta o una cápsula.
- 10 Cuando se usan para tratar infecciones graves o crónicas del tracto respiratorio, los compuestos de la invención pueden usarse solos o en combinación con un segundo agente antibacteriano administrado por inhalación. En el caso de la inhalación, un segundo agente antibacteriano preferido se selecciona de un grupo que consiste en tobramicina, gentamicina, aztreonam, ciprofloxacina, polimixina, colistina, colimicina, azitromicina y claritromicina.
- 15 El lenguaje "cantidad efectiva" del compuesto es la cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir una infección bacteriana y/o una enfermedad o condición descrita en este documento. En un ejemplo, una cantidad efectiva del inhibidor de LpxC es la cantidad suficiente para tratar la infección bacteriana en un sujeto. En otro ejemplo, una cantidad efectiva del inhibidor de LpxC es una cantidad suficiente para tratar una infección bacteriana, tal como, pero no limitada a *Pseudomonas aeruginosa* y similares, en un sujeto. La cantidad efectiva puede variar dependiendo de factores tales como el tamaño y el peso del sujeto, el tipo de enfermedad o el compuesto particular de la invención.
- 20 Por ejemplo, la selección del compuesto de la invención puede afectar lo que constituye una "cantidad efectiva". Un experto en la técnica podría estudiar los factores contenidos en este documento y realizar la determinación con respecto a la cantidad efectiva de los compuestos de la invención sin excesiva experimentación.
- 25 El régimen de administración puede afectar lo que constituye una cantidad efectiva. El compuesto de la invención se puede administrar al sujeto antes o después de la aparición de una infección bacteriana. Además, se pueden administrar varias dosificaciones divididas, así como dosificaciones escalonadas, diariamente o secuencialmente, o la dosis puede infundirse continuamente, o puede ser una inyección en bolo. Además, las dosificaciones de los compuestos de la invención se pueden aumentar o disminuir proporcionalmente según lo indicado por las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.
- 30 Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de estados, trastornos o enfermedades como se describe en este documento, o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de estas enfermedades. La presente divulgación proporciona métodos de uso de compuestos de la presente invención en el tratamiento de estas enfermedades o preparaciones farmacéuticas que tienen compuestos de la presente invención para el tratamiento de estas enfermedades.
- 35 El lenguaje "composición farmacéutica" incluye preparaciones adecuadas para administración a mamíferos, por ejemplo, humanos. Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos a mamíferos, por ejemplo, humanos, se pueden dar per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0,1 a 99,5% (más preferiblemente, 0,5 a 90%) de ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" se reconoce en la técnica e incluye un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, adecuado para administrar compuestos de la presente invención a mamíferos. Los vehículos incluyen agentes de relleno líquidos o sólidos, diluyentes, excipientes, disolventes o material de encapsulación, implicados en llevar a cabo o transportar el agente sujeto desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de que es compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir
- 45 como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones reguladores de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.
- 50 Agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones.
- 55

Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, hidrocloreuro de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, α -tocopherol y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, por inhalación, tópica, transdérmica, bucal, sublingual, rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una única forma de dosificación generalmente será la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, lo más preferiblemente de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, tabletas, pastillas (que usan una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia)) y/o como enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

En formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, tabletas, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: agentes de relleno o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; agentes retardantes de la solución, tales como parafina; aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes reguladores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como agentes de relleno en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Una tableta se puede hacer mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas pueden prepararse usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboximetil celulosa de sodio reticulada), agente con actividad de superficie o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las tabletas y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden calificarse o prepararse opcionalmente con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en el mismo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímeros, liposomas y/o microesferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición en la que liberan el ingrediente activo solo, o preferiblemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de forma retardada. Los ejemplos de composiciones embebidas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente

- activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener un diluyente inerte comúnmente utilizado en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, gérmenes, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.
- Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, endulzantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.
- Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.
- Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal se pueden presentar como un supositorio, que se puede preparar mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o en la cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.
- Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de aspersión que contienen dichos vehículos que se conocen en la técnica como apropiados.
- Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, regulador o propulsor que pueda ser necesario.
- Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.
- Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, como butano y propano.
- Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar la administración controlada de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa de tal flujo puede controlarse bien sea proporcionando una membrana controladora de la tasa o dispersando el compuesto activo en una matriz o gel polimérico.
- Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos, soluciones y similares, también se contemplan dentro del alcance de esta invención.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones inyectables estériles o dispersiones justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o espesantes.
- Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, como el oleato de etilo. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.
- Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenolsórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede conseguirse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

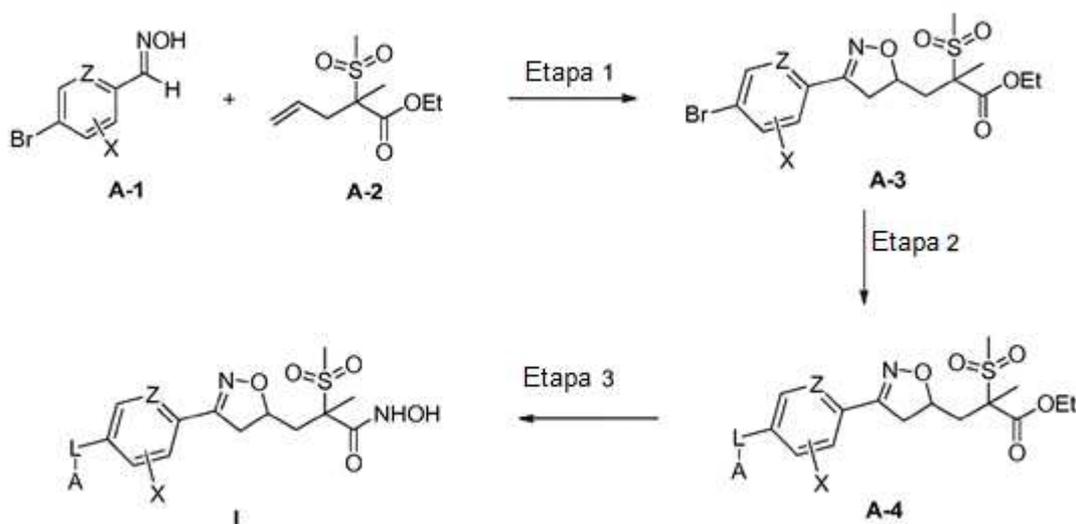
- 5 En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable disminuir la absorción del fármaco por inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene una escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo de aceite.
- 10 Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de los compuestos sujeto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli (ortoésteres) y poli (anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.
- 15 Las preparaciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Por supuesto, están dadas por formularios adecuadas para cada ruta de administración. Por ejemplo, se administran en tabletas o en forma de cápsula, mediante inyección, inhalación, loción para los ojos, ungüento, supositorio, etc., administración mediante inyección, infusión o inhalación; tópico por loción o ungüento; y rectal por supositorios. Se prefiere la administración oral.
- 20 Las expresiones "administración parenteral" y "administrada por vía parenteral" tal como se usan aquí significa modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, usualmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.
- 25 Las expresiones "administración sistémica", "administrada sistémicamente", "administración periférica" y "administrada periféricamente" como se usan en el presente documento significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material distinto directamente al sistema nervioso central, de tal manera que entre en el sistema del paciente y, por lo tanto, está sujeto al metabolismo y a otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.
- 30 Estos compuestos se pueden administrar a humanos y otros animales para terapia por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo vía oral, nasal, como por ejemplo, una aspección, por vía rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópica, como por polvos, ungüentos o gotas, incluyendo bucalmente y sublingualmente.
- 35 Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por personas con experiencia en la técnica.
- 40 Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composición y modo de administración, sin ser tóxico para el paciente.
- 45 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, sal o amida del mismo, la ruta de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto particular que es empleado, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, el estado, la salud general y el historial médico previo del paciente tratado, y factores similares bien conocidos en las artes médicas.
- 50 Un médico o veterinario que tenga una experiencia normal en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría iniciar dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.
- 55 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Tal dosis efectiva generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis intravenosa y subcutánea de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se usan para los efectos analgésicos indicados, variarán de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg por kg por día, y aún más preferiblemente desde aproximadamente 1,0 a aproximadamente 100 mg por kg por día. Una cantidad efectiva es la cantidad que trata una infección bacteriana.
- Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo puede administrarse como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias.

Si bien es posible que un compuesto de la presente invención se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una composición farmacéutica. Los compuestos tal como se definen en realizaciones pueden sintetizarse por las rutas sintéticas generales a continuación, ejemplos específicos de los cuales se describen con más detalle en los Ejemplos.

5 Esquemas sintéticos generales

Un método general para sintetizar compuestos de Fórmula (I) se representa en el Esquema A. La primera etapa es generar un óxido de nitrilo in situ de aldoxima A-1, que luego experimenta cicloadición con una alquenosulfona A-2 para proporcionar isoxazolina A-3. El grupo -LA en el anillo fenilo/piridinilo en el compuesto A-4 podría incorporarse mediante reacciones catalizadas por metales de transición con un bromuro de fenilo o bromuro de piridilo como se muestra en la Etapa 2. Las reacciones de acoplamiento pueden llevarse a cabo mediante una variedad de técnicas, que será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. El éster en A-4 puede convertirse en ácido hidroxámico I a través de saponificación del éster etílico y la amidación del ácido libre con O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (THPONH₂), seguido de la desprotección del THP bajo condiciones ácidas.

Esquema A



15 Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de la presente invención se preparan a partir de compuestos comúnmente disponibles usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen una cualquiera o más de las siguientes condiciones sin limitación:

Dentro del alcance de este texto, solo un grupo fácilmente eliminable que no sea un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa como "grupo protector", a menos que el contexto indique otra cosa. La protección de grupos funcionales por tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de escisión se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia estándar, tales como, por ejemplo, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Electronic Version, 48 Volumes)); J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry", Third edition, Wiley, New York 1999, en "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que pueden eliminarse fácilmente (es decir, sin la aparición de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotólisis o, alternativamente, bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo mediante escisión enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida per se. Por ejemplo, las sales de compuestos de la presente invención que tienen

- 5 grupos ácidos pueden formarse, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal de sodio del ácido 2-etil hexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tal como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos, tal como hidróxido de sodio o de potasio, carbonato o hidrogenocarbonato, con los correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o siendo usado preferiblemente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de manera habitual, por ejemplo, tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado.
- 10 Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, pueden formarse, por ejemplo, mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácidos, a los puntos isoeléctricos, por ejemplo, con bases débiles, o por tratamiento con intercambiadores de iones.
- 15 Las sales se pueden convertir de manera habitual en compuestos libres; las sales metálicas y de amonio pueden convertirse, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados y sales de adición de ácidos, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente básico adecuado.
- 20 Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención se pueden separar de una manera conocida per se en los isómeros individuales; Los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, mediante partición entre mezclas de disolventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre sílica gel o, por ejemplo, cromatografía líquida a media presión sobre una columna en fase reversa, y los racematos pueden separarse, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sal ópticamente puros y la separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenibles, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos. Los productos intermedios y finales pueden elaborarse y/o purificarse de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo, usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (recristalización) y similares.
- 25 Condiciones generales del proceso
- Lo siguiente aplica en general a todos los procesos mencionados a lo largo de esta divulgación.
- 30 Las etapas del proceso para sintetizar los compuestos de la invención se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas per se, incluidas las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, que incluyen, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos utilizados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en forma de H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura de aproximadamente $-100\text{ }^{\circ}C$ hasta aproximadamente $190\text{ }^{\circ}C$, que incluye, por ejemplo, desde aproximadamente $-80\text{ }^{\circ}C$ hasta aproximadamente $150\text{ }^{\circ}C$, para ejemplo de -80 hasta $-60\text{ }^{\circ}C$, a temperatura ambiente, de $-20\text{ }^{\circ}C$ hasta $40\text{ }^{\circ}C$ o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo un atmósfera de argón o nitrógeno.
- 35 En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo análogamente a los métodos descritos en *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania. 2005.
- 40 Los disolventes a partir de los cuales pueden seleccionarse aquellos disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2 propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de esos disolventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Tales mezclas de disolventes también se pueden usar en el tratamiento, por ejemplo mediante cromatografía o partición.
- 45
- 50 Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el disolvente utilizado para la cristalización. Diferentes formas cristalinas pueden estar presentes.
- 55 La presente divulgación se refiere también a aquellas formas del proceso en las que se usa un compuesto obtenible como un intermedio en cualquier etapa del proceso como material de partida y se llevan a cabo las etapas del proceso restantes, o en las que se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se usa en forma de un

derivado, por ejemplo en una forma protegida o en forma de una sal, o un compuesto obtenible mediante el proceso de acuerdo con la divulgación se produce bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente in situ.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona en aún aspecto adicional: una combinación farmacéutica que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención, por ejemplo un compuesto de fórmula I o cualquier subformula del mismo, y b) un segundo agente terapéutico, por ejemplo un segundo agente farmacológico como se definió anteriormente.

Un compuesto para uso en un método como se definió anteriormente que comprende coadministración, por ejemplo concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, por ejemplo un compuesto de fórmula I o cualquier subformula del mismo, y un segundo agente terapéutico como se definió anteriormente.

Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares tal como se utilizan aquí pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no son necesariamente administrados por la misma ruta de administración o al mismo tiempo. Las combinaciones fijas también están dentro del alcance de la presente invención. La administración de una combinación farmacéutica de la invención da como resultado un efecto beneficioso, por ejemplo un efecto terapéutico sinérgico, en comparación con una monoterapia que solo aplica uno de sus ingredientes farmacéuticamente activos.

Cada componente de una combinación de acuerdo con esta invención se puede administrar por separado, juntos, o en cualquier combinación de los mismos.

El compuesto de la invención y cualquier agente adicional se pueden formular en formas de dosificación separadas. Alternativamente, para disminuir el número de formas de dosificación administradas a un paciente, el compuesto de la invención y cualquier agente adicional se pueden formular juntos en cualquier combinación. Por ejemplo, el compuesto del inhibidor de la invención se puede formular en una forma de dosificación y el agente adicional se puede formular conjuntamente en otra forma de dosificación. Cualquier forma de dosificación separada puede administrarse al mismo tiempo o en diferentes momentos. Alternativamente, una composición de esta invención comprende un agente adicional como se describe en este documento. Cada componente puede estar presente en composiciones individuales, composiciones de combinación o en una composición única.

Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como una limitación adicional. Se aceptan los ensayos utilizados a lo largo de los ejemplos. La demostración de la eficacia en estos ensayos es predictiva de la eficacia en los sujetos.

Métodos de síntesis general

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están bien sea comercialmente disponibles o pueden producirse por métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Lista de abreviaturas

40

Ac	acetilo
ACN	Acetonitrilo
AcOEt/EtOAc	Acetato de etilo
AcOH	Acido acético
45 Aq	acuoso
Ar	arilo
Bn	becilo
Bu	butilo (nBu = n-butilo, tBu = tert-butilo)
CDI	Carbonildiimidazol
50 CH ₃ CN	Acetonitrilo

	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno
	Boc ₂ O	dicarbonato de di-tert-butilo
	DCE	1,2-Dicloroetano
	DCM	Diclorometano
5	DiBAI-H	Hidruro de Diisobutilluminio
	DIPEA	N-Etildiisopropilamina
	DMAP	Dimetilaminopiridina
	DMF	N,N'-Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
10	EI	Ionización por electroaspersión
	Et ₂ O	Dietiléter
	Et ₃ N	Trietilamina
	Ether	Dietiléter
	EtOAc	Etilacetato
15	EtOH	Etanol
	FC	Cromatografía instantánea
	H	hora (s)
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
20	HCl	Ácido clorhídrico
	HMPA	Hexametilfosforamida
	HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	H ₂ O	Agua
25	L	liter (s)
	LC-MS	Cromatografía líquida-Espectrometría de masas
	LiHMDS	bis (trimetilsilil)amida de litio
	MgSO ₄	Sulfato de magnesio
	Me	metilo
30	Mel	Yodometano
	MeOH	Metanol
	mg	miligramo
	min	minuto (s)
	mL	mililitro
35	MS	Espectrometría de masas
	NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio

	NH ₂ OH	hidroxilamina
	Pd/C	paladio sobre carbón
	Pd(OH) ₂	hidróxido de paladio
	PG	grupo protector
5	Ph	fenilo
	Ph ₃ P	trifenilfosfina
	Prep	Preparativa
	Rf	Rrelación de frentes
	RP	Fase reversa
10	Rt	Tiempo de retención
	rt	Temperatura ambiente
	SiO ₂	Sílica gel
	SOCl ₂	Cloruro de tionilo
	TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
15	TEA	Trietilamina
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía en Capa Fina

Condiciones generales:

- 20 Los espectros de masas se ejecutaron en sistemas LC-MS usando ionización por electroaspersión y un detector WATERS Acquity Single Quad. [M+H]⁺ se refiere a pesos moleculares monoisotópicos. Los espectros de RMN se ejecutaron en espectrómetros de RMN Varian 400 de acceso abierto. Los espectros se midieron a 298 K y se referenciaron usando el pico de disolvente.

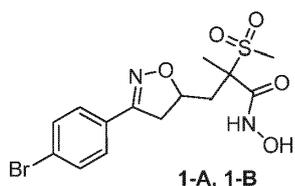
Si no se indica otra cosa, las condiciones analíticas de UPLC son las siguientes:

25

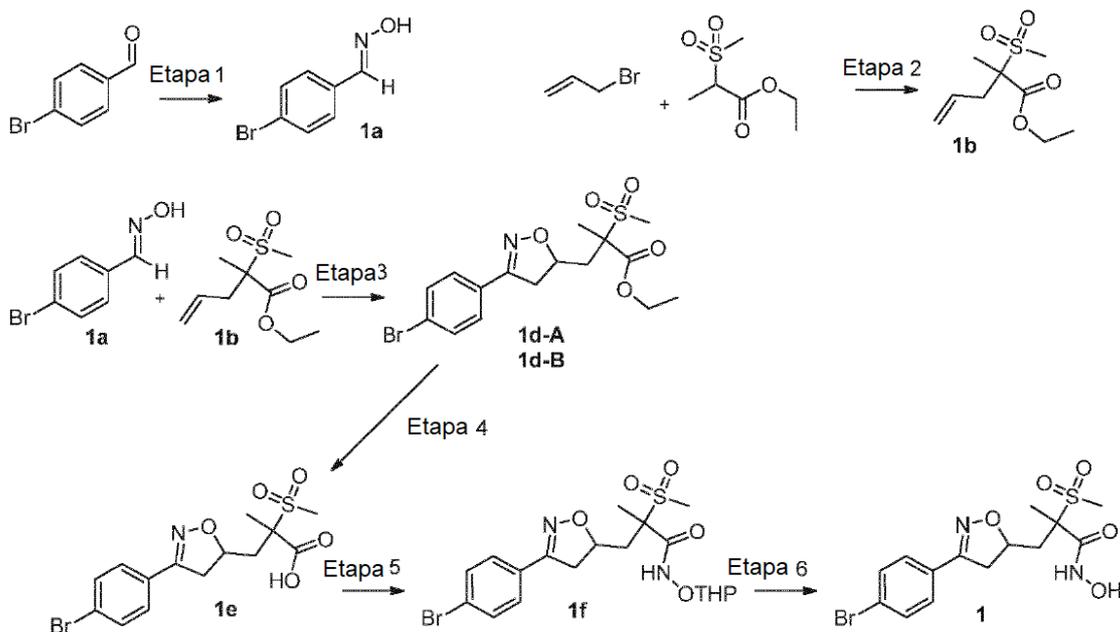
Método A

Columna Phenomenex Kinetix C18; 2,1 mm x 50 mm;	Tamaño de núcleo 2.6 u
Temperatura de columna	50 °C
Eluyentes solvente A: agua con	TFA al 0.1%; disolvente B: CH ₃ CN con TFA al 0,1%
Tasa de flujo	1.2 mL/min
Gradiente	2-88% de solvente B en 9.5 minutos

Ejemplo 1. Síntesis de 3-(3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [1-A, 1-B]

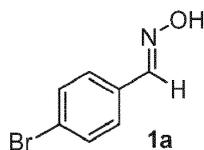


Esquema sintético



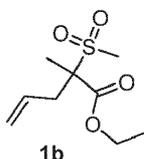
Reactivos: Etapa 1: $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOH , agua, $70\text{ }^\circ\text{C}$. Etapa 2: NaH (60%), N,N -dimetilformamida, $0\text{ }^\circ\text{C}$ hasta temperatura ambiente. Etapa 3: Et_2Zn , (R,R)-DIPT, tBuOCl , cloroformo, 1,4-dioxano, $0\text{ }^\circ\text{C}$ hasta temperatura ambiente, 3 h. Etapa 4 : $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, MeOH , agua, temperatura ambiente. Etapa 5: $\text{NH}_2\text{O-THP}$, $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$, HOBT , TEA , diclorometano, temperatura ambiente. Etapa 6: HCl ac. al 35.5%, EtOH , temperatura ambiente.

Etapa 1. Síntesis de 4-bromobenzaldehído oxima [1a]



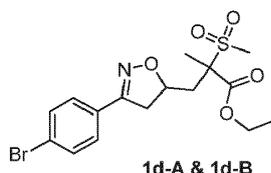
- 10 4-Bromobenzaldehído (5 g, 27.0 mmol, 1.0 equiv) se mezcló con agua (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó a $70\text{ }^\circ\text{C}$. Una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina (2.27 g, 32.0 mmol, 1.2 equiv) y hidróxido de sodio (1.29 g, 35.0 mmol, 1.3 equiv) en agua (10 mL) se agregó a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 horas. El precipitado blanco se filtró entonces y se secó para proporcionar el producto 1a (5 g, 92 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 2H).

Etapa 2. Síntesis de 2-metil-2-(metilsulfonyl)pent-4-enoato de etilo [1b]



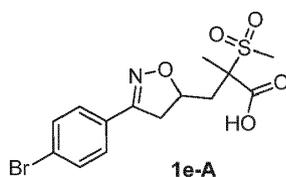
2-(metilsulfonyl)propanoato de etilo (1 g, 5.6 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en N,N-dimetilformamida (7 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó NaH (0.3 g, 60% en aceite mineral, 8.3 mmol, 1.5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se agregó bromuro de alilo (0.73 g, 6.1 mmol, 1.1 equiv) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se detuvo entonces con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (0-30 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 1b (0.7g, 61.4 % de rendimiento). LCMS (m/z): 238.2 [M+18]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 5.75 - 5.60 (m, 1H), 5.28 - 5.16 (m, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 3.14 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.97 (dd, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.50 - 2.45 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H), 1.26 - 1.19 (m, 3H).

10 Etapa 3. Síntesis de 3-(3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoato de etilo [1d-A & 1d-B]



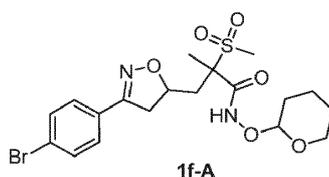
15 1b (0.7 g, 3.4 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en cloroformo (10 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó dietil zinc (1M en hexano) (0.94 g, 7.5 mmol, 2.2 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se agregó (R,R)-DIPT (0.79 g, 3.4 mmol, 1.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se agregaron 1a (0.61 g, 3.1 mmol, 1.0 equiv), 1,4-dioxano (0.73 g, 6.8 mmol, 2.0 equiv) y *t*-BuOCl (0.45g, 5.1 mmol, 1.5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (0-30 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 1d (0.55 g, 37.0 % de rendimiento). El producto se purificó adicionalmente mediante purificación por HPLC preparativa para producir dos diastereómeros. 1d-A (0.2 g, 14.08 %) LCMS (m/z): 418.2 [M-H]. 1d-B (0.19 g, 13.4 %). LCMS (m/z): 418.2 [M-H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 5.01 - 4.87 (m, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 2H), 3.57 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 2.63 (dd, *J* = 13.8, 10.6 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 13.9, 3.4 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.28 - 1.16 (m, 3H).

25 Etapa 4. Síntesis de ácido 3-(3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoico [1e-A]



30 1d-A (0.2 g, 0.5 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en MeOH (5 ml) y agua (2 ml). Se agregó LiOH·H₂O (0.04g, 1.0 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó mediante solución acuosa de HCl 1N a pH 3 a 4 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 1e (0.18 g, 96.5 % de rendimiento). LCMS (m/z): 390.2 [M-H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13.58 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 4.96 - 4.87 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 17.1, 6.6 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.62 (dd, *J* = 13.9, 10.0 Hz, 1H), 2.08 (dd, *J* = 13.9, 3.7 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H).

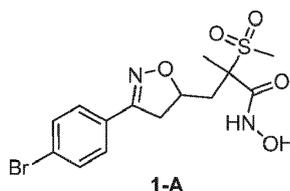
35 Etapa 5. Síntesis de 3-(3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [1f-A]



40 1e-A (0.18 g, 0.5 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en diclorometano (3 mL). Se agregaron TEA (0.23 g, 2.3 mmol, 5.0 equiv), EDC·HCl (0.13g, 0.7 mmol, 1.5 equiv), HOBT (0.11g, 0.8 mmol, 1.8 equiv) y O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)

hidroxilamina (0.11 g, 0.9 mmol, 2.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (0-5 % MeOH en diclorometano) para producir el producto 1f-A (0.2 g, 88.4 % de rendimiento). LCMS (m/z): 489.4 [M-H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.32 (d, *J* = 21.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 2H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 3.17 (ddd, *J* = 17.0, 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.71 (td, *J* = 12.9, 9.1 Hz, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.65 - 1.60 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.53 (dd, *J* = 15.2, 7.5 Hz, 3H), 1.49 - 1.42 (m, 3H).

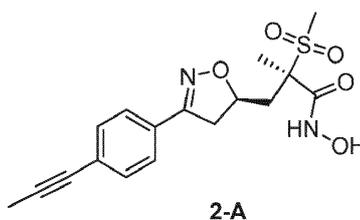
Etapa 6. Síntesis de 3-(3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [1-A]



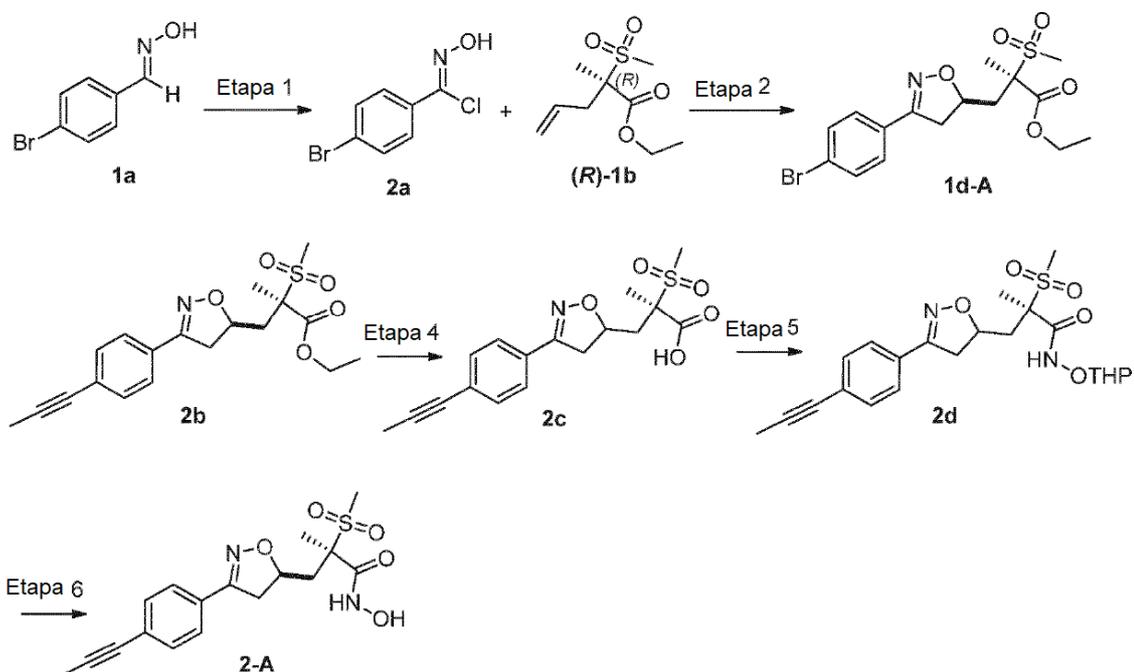
1f-A (0.065 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en etanol (1 mL). Se agregó HCl ac. al 35.5% (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir un residuo. El residuo se trituró con n-pentano, el disolvente se decantó. El producto material restante se purificó adicionalmente mediante purificación por HPLC preparativa para producir el producto 1-A (0.026g, 48.4 % de rendimiento). LCMS (m/z): 405.2 [M-H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.78 (dd, *J* = 20.6, 10.7 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 17.0, 7.9 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 13.8, 8.5 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J* = 13.8, 4.4 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 13.7 Hz, 3H).

El diastereómero 3-(3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [1-B] se sintetizó a partir de 1d-B siguiendo los procedimientos descritos en la Etapa 4-6. LCMS (m/z): 405.2 [M-H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.65 (td, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 3.57 (dt, *J* = 26.4, 13.2 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 17.1, 8.1 Hz, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 3H), 2.66 (dd, *J* = 14.0, 3.3 Hz, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.59 (s, 3H).

Ejemplo 2. Síntesis del compuesto (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [2-A]



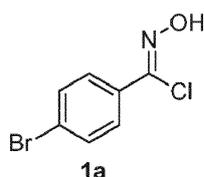
Esquema sintético



Reactivos: Etapa 1: NCS, DMF, 50 °C. Etapa 2: TEA, dietil éter, 0 °C hasta temperatura ambiente. Etapa 3: DBU, dppb, PdCl₂ (PPh₃)₂, DMSO, 100 °C. Etapa 4: LiOH.H₂O, THF, MeOH, agua, temperatura ambiente. Etapa 5: NH₂OTHP, EDC.HCl, HOBT, N-metil morfolina, THF, temperatura ambiente. Etapa 6: HCl (en IPA), MeOH, diclorometano, temperatura ambiente.

5

Etapa 1. Síntesis de cloruro de 4-bromo-N-hidroxi-benzimidóilo [1a]

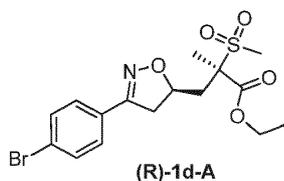


Se disolvió bromobenzaldehído oxima (2 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) en DMF (20 mL). Se agregó NCS (2 g, 15.0 mmol, 1.5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir un residuo crudo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (10% de hexano) para producir el producto deseado 1a (2 g, 85 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 4H).

10

15

Etapa 2. Síntesis de 3-((R)-3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoato de (R)-etilo [1d-A]



El material racémico 1b se separó en dos enantiómeros por HPLC quiral con las siguientes condiciones. Instrumentación: Sistema de HPLC preparativa VWR La;

20 Fase móvil: Heptano/Etanol 95/5;

Tasa de flujo: 170 mL/min;

Columna: Chiralpak AD 20 μ m 7.65X39.3 cm + 5X50 cm;

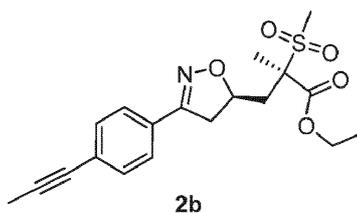
Detección UV: 210 nM.

Se determine que la segunda fracción era 2-metil-2-(metilsulfonil)pent-4-enoato de (R)-etilo (*R*)-1b.

- 5 Se cargó un matraz con 1a (2.04 g, 10.2 mmol, 1.5 equiv), (R)-1d-A (1.5 g, 6.8 mmol, 1.0 equiv) y dietil éter (25 mL). A 0 °C, se agregó TEA (1.37 g, 13.6 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (columna empacada en 50 % de diclorometano/ Hexano, eluyente sistema-1 a 47 % EtOAc) para producir dos diastereómeros (R)-1d-A y (R)-1d-B. (R)-1d-A: (1 g, 35.1 % de rendimiento). LCMS (m/z): 418.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (dd, *J* = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 3.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.60 (dd, *J* = 14.5, 3.3 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 14.5, 8.5 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). (R)-1d-B: (0.8 g, 28 % de rendimiento). LCMS (m/z): 418.1 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.98 - 4.89 (m, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 3.11 (d, *J* = 13.6 Hz, 3H), 2.63 (dd, *J* = 13.9, 10.7 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 13.8, 3.3 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 20.4 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). El diastereómero menos polar, estructura mostrada como (R)-1d-A se usó en la siguiente etapa.
- 10
- 15

Etapa 3. Síntesis de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-(3-(4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanoato de etilo [2b]

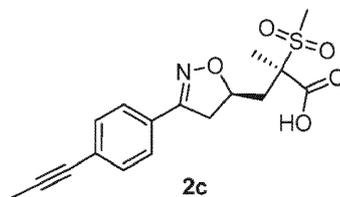
20



- 25 Se cargó un matraz con (R)-1d-A (1 g, 2.39 mmol, 1.0 equiv) y DMSO (10 mL). Se agregaron ácido But-2-inoico (0.3 g, 3.58 mmol, 1.5 equiv), 1,4-Bis (difenilfosfino) butano (0.023 g, 0.05 mmol, 0.02 equiv), DBU (0.73 g, 4.78 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se agregó PdCl₂ (PPh₃)₂ (0.018 g, 0.026 mmol, 0.01 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (35-40 % EtOAc/Hexano) para producir el producto 2b (0.8 g, 88 % de rendimiento). LCMS (m/z): 378.2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.76 (ddd, *J* = 11.3, 8.3, 3.4 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (dd, *J* = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 4H), 2.59 (dd, *J* = 14.4, 3.3 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
- 30

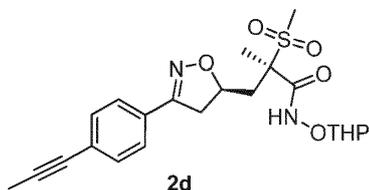
Etapa 4. Síntesis de ácido (R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanoico [2c]

35



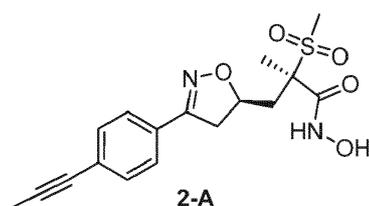
- 40 2b (0.8 g, 2.12 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (16 mL), MeOH (2 mL) y agua (2 mL). Se agregó LiOH.H₂O (0.17 g, 4.24 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó mediante solución acuosa de HCl 1.0 N hasta pH 4 to 5 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 2c (0.62 g, 84 % de rendimiento). El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z): 350.1 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14.03 (s, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.77 (dd, *J* = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 3H), 2.56 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 14.3, 8.5 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

Etapa 5. Síntesis de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [2d]



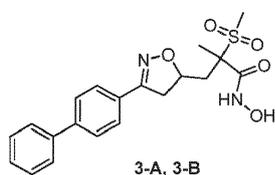
- 5 Se cargó un matraz con 2c (0.6 g, 1.7 mmol, 1.0 equiv) y THF (25 mL). Se agregaron N-metil morfolina (0.87 g, 8.6 mmol, 5.0 equiv), HOBT (0.28 g, 2.0 mmol, 1.2 equiv), O-(tetrahydro-2H-piran-2-il) hidroxilamina (0.4 g, 3.4 mmol, 2.0 equiv), EDC.HCl (0.49 g, 2.6 mmol, 1.5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel
- 10 (35-50 % EtOAc/Hexano) para producir el producto 2d (0.65 g, 88 % de rendimiento). LCMS (m/z): 365.0 [M-THP]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.47 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 18.4, 10.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.43 (m, 2H), 3.14 (dd, *J* = 17.1, 7.5 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 1.54 (s, 3H).

- 15 Etapa 6. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [2-A]

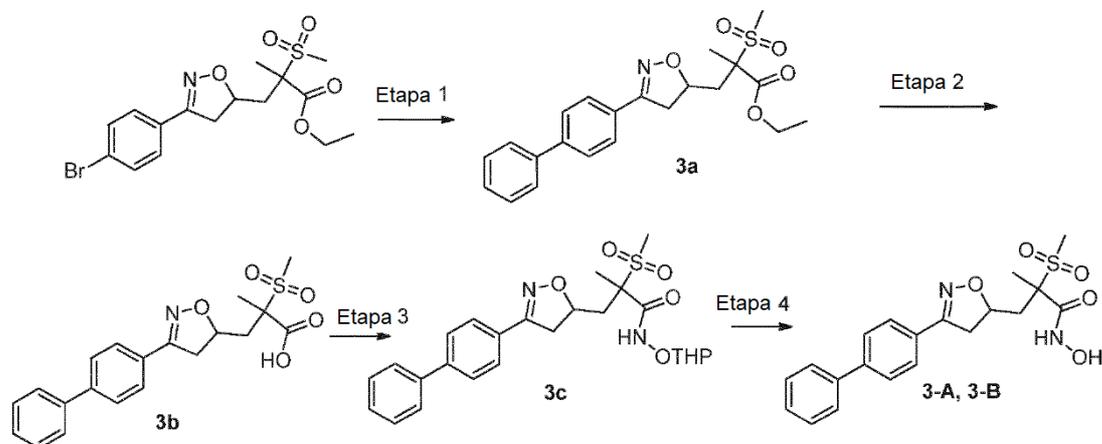


- 20 2d (0.6 g, 1.33 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en metanol (4 mL) y diclorometano (4 mL). Se agregó HCl al 10% (en IPA) (0.3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua, se neutralizó mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se trituró con n-pentano/dietil éter, el solvente se decantó y se secó para producir el producto 2-A (0.48 g, 90 % de rendimiento). LCMS (m/z): 365.1 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.63 (dt, *J* = 11.6, 5.9 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 17.1, 8.1 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 11.5 Hz, 3H), 2.66 (dd, *J* = 14.2, 3.3 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (dd, *J* = 14.6, 6.2 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H).
- 25

Ejemplo 3. Síntesis de 3-(3-([1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [3-A, 3-B]

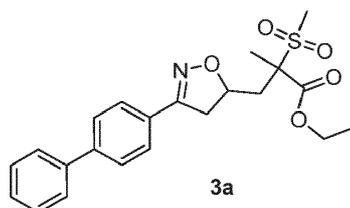


Esquema sintético



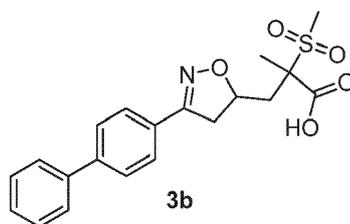
Reactivos: Etapa 1: CH_3COOK , PdCl_2 (dppf), 1,4-dioxano, 100°C . Etapa 2: $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, MeOH, agua, temperatura ambiente. Etapa 3: $\text{NH}_2\text{O-THP}$, EDC.HCl, HOBT, TEA, diclorometano, temperatura ambiente. Etapa 4: HCl ac. al 35.5%, EtOH, temperatura ambiente.

- 5 Etapa 1. Síntesis de 3-(3-([1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoato de etilo [3a]



- 10 1d-A & 1-d-B (0.5 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv), ácido fenilborónico (0.18 g, 1.2 mmol, 1.2 equiv) y acetato de potasio (0.351 g, 2.9 mmol, 3.0 equiv) se disolvieron en 1, 4-dioxano (10 mL) y se desgasficaron durante 5 minutos. Se agregó PdCl_2 (dppf) (0.087 g, 0.1 mmol, 0.1 equiv) a la mezcla de reacción resultante se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (0-50 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 3a (0.35 g, 70.6 % de rendimiento). LCMS (m/z): 416 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (dt, $J = 8.6, 7.5$ Hz, 6H), 7.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.01 - 4.87 (m, 1H), 4.35 - 4.15 (m, 2H), 3.64 (dd, $J = 17.7, 11.2$ Hz, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 3.11 (d, $J = 21.0$ Hz, 3H), 2.63 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 14.5, 8.5$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 3H), 1.26 - 1.18 (m, 3H).
- 15

Etapa 3. Síntesis de ácido 3-(3-([1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoico [3b]

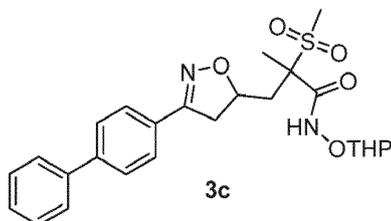


- 20 3a (0.35 g, 0.8 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en MeOH (4mL) y agua (2 mL). Se agregó $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.070 g, 1.6 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó mediante solución acuosa de HCl 1N a pH 3 a 4 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 3b (0.24 g, 73.6 % de rendimiento). El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (m/z): 388.1 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13.62 (s, 1H), 7.85 - 7.69 (m, 6H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 5.02 - 4.70 (m,
- 25

1H), 3.76 - 3.57 (m, 1H), 3.23 (ddd, $J = 16.9, 7.3, 4.3$ Hz, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 3H), 2.61 (ddd, $J = 17.6, 13.9, 6.6$ Hz, 1H), 2.14 (ddd, $J = 17.5, 14.0, 6.0$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 21.1$ Hz, 3H).

Etapa 4. Síntesis de 3-(3-([1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [3c]

5

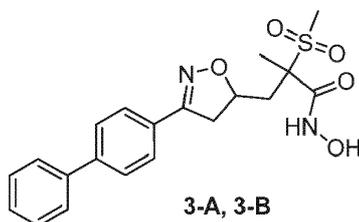


3b (0.24 g, 0.6 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en diclorometano (5 mL). Se agregó TEA (0.31 g, 3.0 mmol, 5.0 equiv). Se agregaron EDC.HCl (0.18 g, 0.9 mmol, 1.5 equiv), HOBt (0.15 g, 1.1 mmol, 1.8 equiv) y O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (0.145 g, 1.2 mmol, 2.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas.

10 La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (0-4 % MeOH en diclorometano) para producir el producto 3c (0.2 g, 66.4 % de rendimiento). LCMS (m/z): 487.4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (dt, $J = 8.6, 7.9$ Hz, 6H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.86 - 4.65 (m, 1H), 4.05 (dd, $J = 28.6, 21.5$ Hz, 1H), 3.77 (ddd, $J = 11.1, 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 3.62 (ddd, $J = 21.0, 10.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 3.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.10 (ddd, $J = 16.7, 9.9, 5.0$ Hz, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 6H).

15

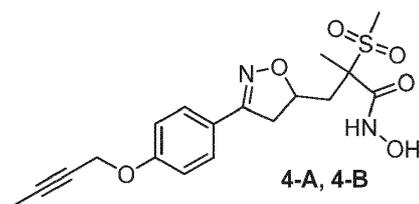
Etapa 5. Síntesis de 3-(3-([1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [3-A, 3-B]



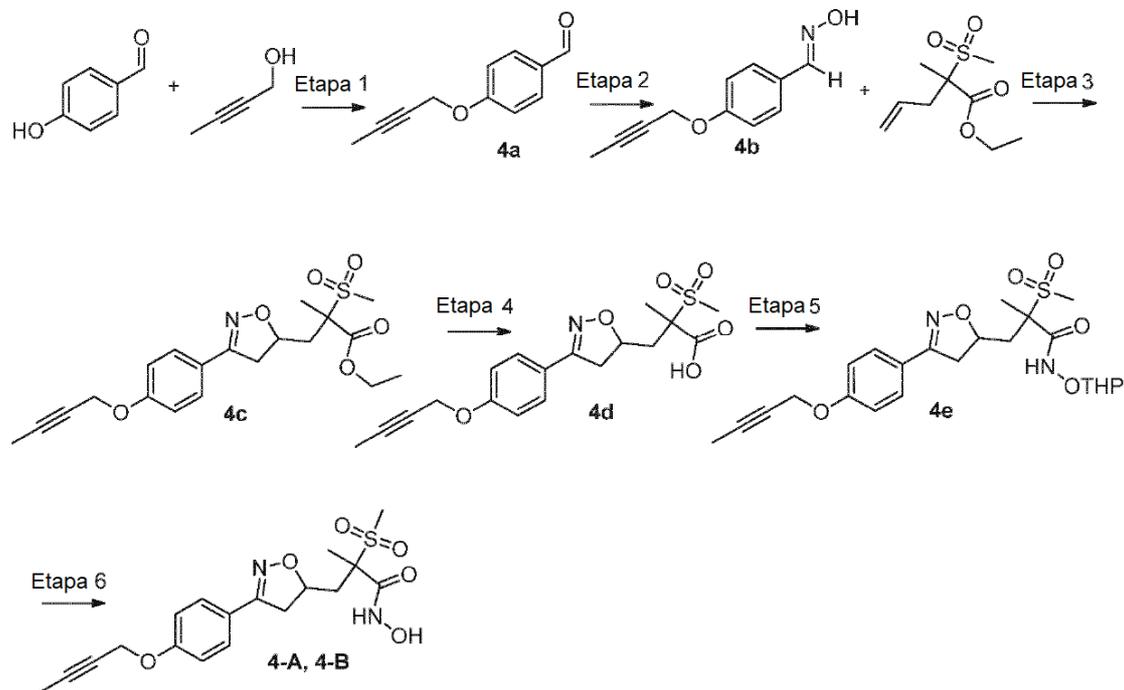
20 3c (0.2 g, 0.4 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en etanol (2 ml). Se agregó HCl ac. al 35.5% (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida hasta sequedad para obtener un residuo. El producto crudo se purificó por purificación de HPLC preparativa para producir el producto 3 como dos diastereómeros (3-A (0.027g, 16.3 % de rendimiento), LCMS (m/z): 403.2[M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.75 (dt, $J = 7.2, 6.6$ Hz, 6H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 16.9, 10.3$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 17.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.76 (dd, $J = 13.9, 8.6$ Hz, 1H), 2.09 (dd, $J = 13.9, 4.5$ Hz, 1H), 1.58 (s, 3H). 3-B (0.023 g, 13.9 % de rendimiento), LCMS (m/z): 403.2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.85 - 7.70 (m, 6H), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 16.9, 10.3$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 17.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 2.69 (dd, $J = 14.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J = 14.0, 8.5$ Hz, 1H), 1.61 (s, 3H).

25

30 **Ejemplo 4. Síntesis de 3-(3-(4-(but-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [4-A, 4-B]**

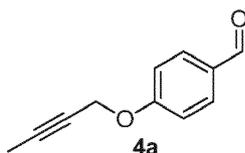


Esquema sintético



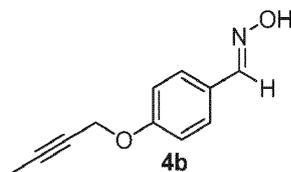
Reactivos: Etapa 1: Trifenilfosfina, DEAD, benceno, THF, temperatura ambiente. Etapa 2: $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOH , agua, 70°C . Etapa 3: Et_2Zn , (R,R)-DIPT, *t*-BuOCl, cloroformo, 1,4-dioxano, 0°C hasta temperatura ambiente, 4 h. Etapa 4: $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, MeOH, agua, temperatura ambiente. Etapa 5: NH_2OTHP , EDC.HCl, HOBT, TEA, diclorometano, temperatura ambiente. Etapa 6: HCl ac. al 35.5%, EtOH, temperatura ambiente.

Etapa 1. Síntesis de 4-(but-2-in-1-iloxi)benzaldehído [4a]



10 But-2-in-1-ol (2.58 g, 36.9 mmol, 1.5 equiv), trifenilfosfina (7.73 g, 29.5 mmol, 1.2 equiv) y 4-hidroxibenzaldehído (3 g, 24.6 mmol, 1.0 equiv) se mezclaron con benceno:THF (2:1, 30mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó DEAD (5.13 g, 29.5 mmol, 1.2 equiv) gradualmente y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (0-25 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 4a (3.5 g, 81.8 % de rendimiento). LCMS (m/z): 175.2 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.92 - 9.84 (m, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 4.89 (q, $J = 2.3$ Hz, 2H), 1.88 - 1.81 (m, 3H).

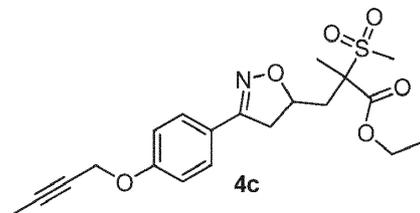
Etapa 2. Síntesis de (E)-4-(but-2-in-1-iloxi)benzaldehído oxima [4b]



20 Una mezcla de 4a (3.5 g, 20.1 mmol, 1.0 equiv) y agua (20 ml) se agitó a 70°C . Una solución de hidrócloruro de hidroxilamina (1.68 g, 24.1 mmol, 1.2 equiv) y hidróxido de sodio (1.04 g, 26.1 mmol, 1.3 equiv) en agua (10 mL) se agregó a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla de reacción se dejó agitar a 70°C durante 3 horas.

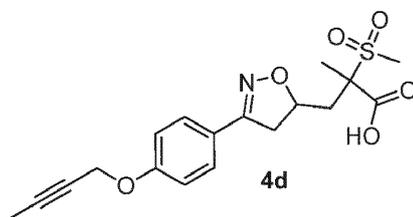
La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y el precipitado se recolectó por filtración para producir el producto 4b (2.8 g, 73.2 % de rendimiento). LCMS (m/z): 190.1 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.78 (dq, *J* = 4.5, 2.3 Hz, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 3H).

5 Etapa 3. Síntesis de 3-(3-(4-(but-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoato de etilo [4c]



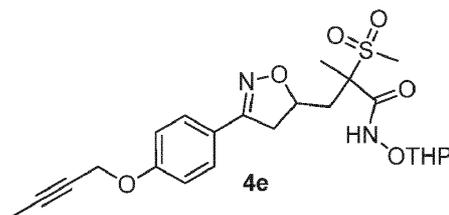
10 1b (1.25 g, 5.7 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en cloroformo (20 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó dietil zinc (1.0 M en hexano) (1.57 g, 12.5 mmol, 2.2 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se agregó (R, R)-DIPT (1.33 g, 5.7 mmol, 1.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 7 horas. 4b (1.29 g, 6.8 mmol, 1.0 equiv), 1,4-dioxano (0.75 g, 8.5 mmol, 1.5 equiv) y luego se agregó *t*-BuOCl (1.22 g, 11.4 mmol, 2.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (0-60% EtOAc en Hexano) para producir el producto 4c (1.6 g, 69.2 % de rendimiento). LCMS (m/z): 408.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.67 - 7.48 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 4.93 (td, *J* = 12.2, 6.0 Hz, 1H), 4.88 - 4.76 (m, 2H), 4.38 - 4.13 (m, 3H), 3.65 - 3.46 (m, 1H), 3.23 - 3.04 (m, 4H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.10 (ddd, *J* = 17.2, 14.1, 5.9 Hz, 1H), 1.84 (t, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.68 - 1.50 (m, 3H), 1.21 (ddt, *J* = 16.0, 9.7, 5.0 Hz, 3H).

20 Etapa 4. Síntesis de ácido 3-(3-(4-(but-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoico [4d]



25 4c (1.6 g, 3.9 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en MeOH (10 ml) y agua (8 ml). Se agregó LiOH·H₂O (0.33 g, 7.8 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó mediante solución acuosa de HCl 1.0 N hasta pH 3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se trituroó con *n*-pentano, el solvente se decantó para producir el producto 4d (1.05 g, 70.5 % de rendimiento). LCMS (m/z): 380.1 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13.78 (d, *J* = 180.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.38 (m, 2H), 7.15 - 6.95 (m, 2H), 4.93 - 4.66 (m, 3H), 3.58 (ddd, *J* = 20.6, 16.9, 10.2 Hz, 1H), 3.23 - 2.94 (m, 4H), 2.69 - 2.52 (m, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 17.4, 14.0, 6.0 Hz, 1H), 1.84 (t, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.69 - 1.45 (m, 3H).

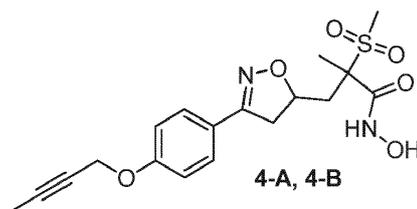
30 Etapa 5. Síntesis de 3-((R)-3-(4-(but-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [4e]



35 4d (0.5 g, 1.3 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en diclorometano (10 mL). Se agregó TEA (0.66g, 6.6 mmol, 5.0 equiv). Se agregaron EDC·HCl (0.38 g, 2.0 mmol, 1.5 equiv), HOBT (0.32 g, 2.4 mmol, 1.8 equiv) y *O*-(tetrahydro-2H-piran-2-il)

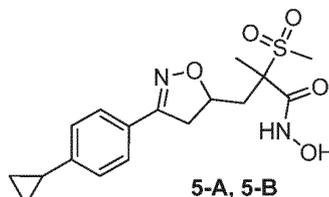
hidroxilamina (0.31 g, 2.6 mmol, 2.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (0-3 % MeOH en diclorometano) para producir el producto 4e (0.47 g, 74.5 % de rendimiento). LCMS (m/z): 479.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.70 (d, *J* = 56.0 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 37.1 Hz, 1H), 3.52 (ddd, *J* = 15.1, 10.6, 6.2 Hz, 2H), 3.20 - 2.97 (m, 4H), 2.75 - 2.61 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 16.6 Hz, 6H).

5 Etapa 6. Síntesis de 3-(3-(4-(but-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [4-A, 4-B]



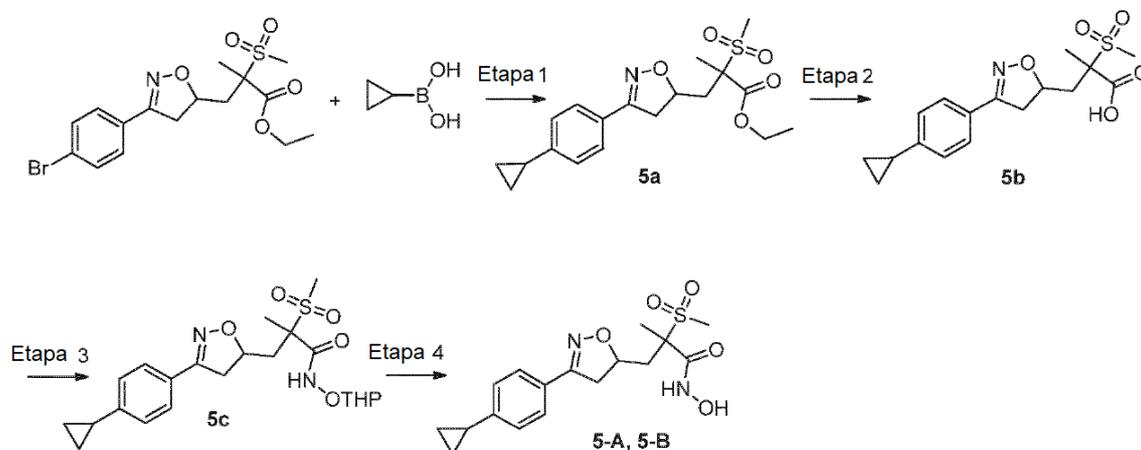
10 4e (0.47 g, 0.9 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en etanol (5 ml). Se agregó HCl ac. al 35.5% (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por purificación de HPLC preparativa para producir el producto 4 como dos diastereómeros (4-A (0.055 g, 14.5 % de rendimiento), LCMS (m/z): 395.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.55 (dd, *J* = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 16.8, 7.9 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.05 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.56 (s, 3H). 4-B (0.050 g, 13.2 % de rendimiento) LCMS (m/z): 395.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 17.1, 10.5 Hz, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.65 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 14.2, 8.4 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).

20 **Ejemplo 5. Síntesis de los compuestos 3-(3-(4-ciclopropilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [5-A, 5-B]**



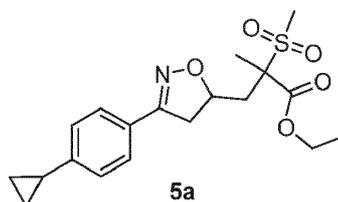
25

Esquema sintético



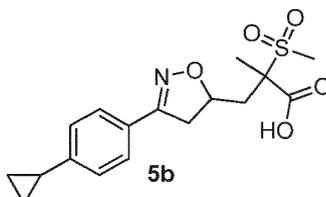
Reactivos: Etapa 1: Pd (OAc)₂, triciclohexil fosfina, K₃PO₄, 1,4-dioxano, agua, 130 °C. Etapa 2: LiOH.H₂O, THF, MeOH, agua, temperatura ambiente. Etapa3: NH₂O-THP, EDC.HCl, HOBT, TEA, diclorometano, temperatura ambiente. Etapa 4: HCl ac. al 35.5%, EtOH, temperatura ambiente.

- 5 Etapa 1. Síntesis de 3-(3-(4-ciclopropilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoato de etilo [5a]



- 10 1d-A & 1d-B (0.25 g, 0.6 mmol, 1.0 equiv), ácido ciclopropilborónico (0.062 g, 0.7 mmol, 1.2 equiv), K₃PO₄ (0.38 g, 1.8 mmol, 3.0 equiv) y triciclohexil fosfina (0.017 g, 0.06 mmol, 0.1 equiv) se disolvieron en 1,4-dioxano:agua (4:1, 15 mL) y se desgasficaron durante 10 minutos. Se agregó Pd (OAc)₂ (0.007 g, 0.02 mmol, 0.05 equiv) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 130 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (20-30 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 5a (0.19 g, 64.2 % de rendimiento). LCMS (m/z): 380.2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.65 (d, J = 20.3 Hz, 2H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 4.89 (d, J = 27.7 Hz, 1H), 4.34-4.12 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 17.5, 10.5 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 32.2, 19.0, 4.3 Hz, 4H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.61 (dd, J = 22.2, 3.7 Hz, 3H), 1.25 - 1.21 (m, 3H), 1.05 - 0.69 (m, 4H).

Etapa 2. Síntesis de ácido 3-(3-(4-ciclopropilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoico [5b]

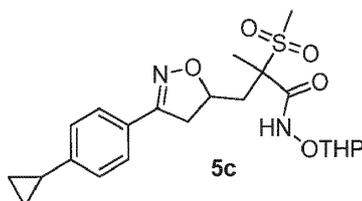


- 20 5a (0.19 g, 0.5 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (4 mL), MeOH (1 mL) y agua (1 mL). Se agregó LiOH.H₂O (0.063 g, 1.5 mmol, 3.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se acidificó mediante solución acuosa de HCl 1.0 N hasta pH 3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 5b (0.155 g, 88.1 % de rendimiento). LCMS (m/z): 352.3 [M+H]. ¹H RMN (400

- 25

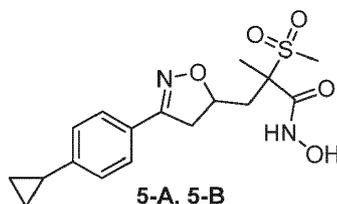
MHz, DMSO) δ 7.67 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 3.59 (dd, J = 18.3, 11.3 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 16.9, 2.1 Hz, 3H), 2.64 (d, J = 32.5 Hz, 1H), 2.27 - 2.02 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 20.8, 3.8 Hz, 3H), 1.20 - 0.99 (m, 2H), 0.90 - 0.69 (m, 2H).

5 Etapa 3. Síntesis de 3-(3-(4-ciclopropilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [5c]



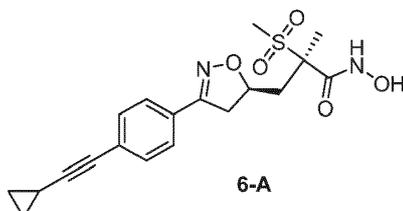
10 5b (0.155 g, 0.4 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en diclorometano (5 mL). Se agregó TEA (0.22 g, 2.22 mmol, 5.0 equiv). Se agregaron EDC.HCl (0.13 g, 0.7 mmol, 1.5 equiv), HOBT (0.107 g, 0.8 mmol, 1.8 equiv) y O-(tetrahydro-2H-piran-2-il) hidroxilamina (0.103 g, 0.9 mmol, 2.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (0.5-2 % MeOH en diclorometano) para producir el producto 5c (0.145 g, 72.5 % de rendimiento). LCMS (m/z): 454.3 [M+18]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.67 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 3.59 (dd, J = 18.3, 11.3 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 16.9, 2.1 Hz, 3H), 2.64 (d, J = 32.5 Hz, 1H), 2.27 - 2.02 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 20.8, 3.8 Hz, 3H), 1.20 - 0.99 (m, 2H), 0.90 - 0.69 (m, 2H).

15 Etapa 4. Síntesis de 3-(3-(4-ciclopropilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [5-A, 5-B]

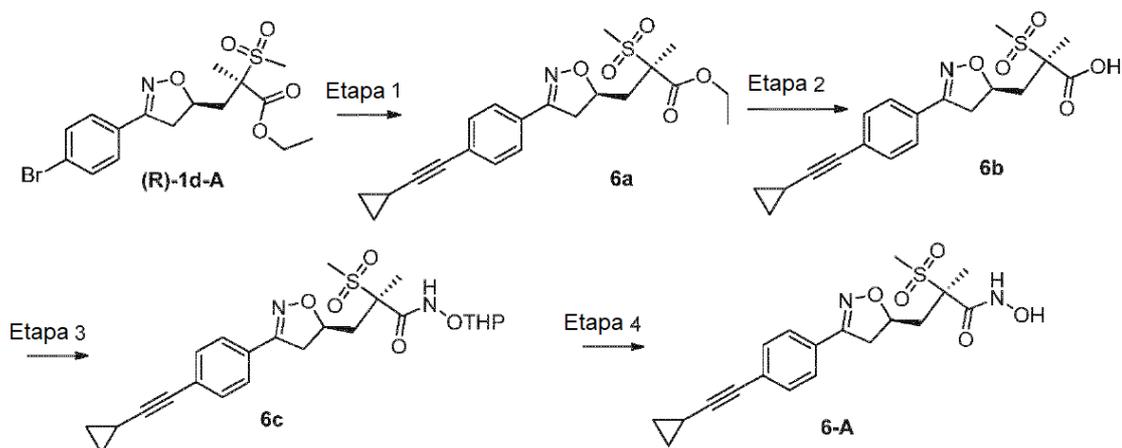


20 5c (0.145 g, 0.3 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en etanol (2 ml). Se agregó HCl ac. al 35.5% (0.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida hasta sequedad. El producto crudo se purificó por purificación de HPLC preparativa para producir el producto 5 como dos diastereómeros. 5-A: 0.020 g, 17.1 % de rendimiento, LCMS (m/z): 367.2 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.55 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 10.3, 6.0 Hz, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.00 (dt, J = 6.2, 4.2 Hz, 2H), 0.72 (dt, J = 6.5, 4.3 Hz, 2H). 5-B (0.015 g, 12.8 % de rendimiento), LCMS (m/z): 367.2 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.54 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.00 (dt, J = 6.3, 4.2 Hz, 2H), 0.75 - 0.65 (m, 2H).

30 **Ejemplo 6. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(ciclopropiletinil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [6-A]**

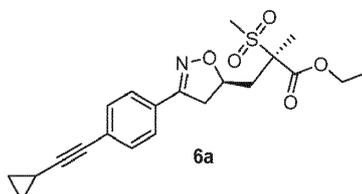


Esquema sintético



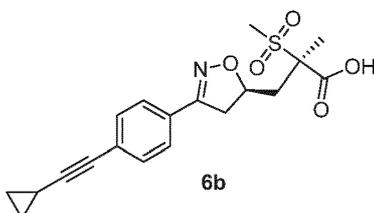
Reactivos: Etapa 1: Dietil amina, trifenil fosfina, CuI, PdCl₂ (pPh₃)₂, DMF, 100 °C. Etapa 2: LiOH.H₂O, THF, MeOH, agua, temperatura ambiente. Etapa 3: NH₂OTHP, EDC.HCl, HOBT, N-metil morfolina, THF, temperatura ambiente. Etapa 4: HCl (en IPA), MeOH, diclorometano, temperatura ambiente.

- 5 Etapa 1. Síntesis de 3-((R)-3-(4-(ciclopropil-etinil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoato de (R)-etilo [6a]



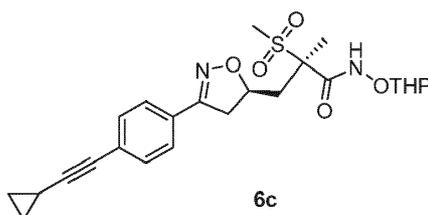
- 10 Se cargó un matraz con (R)-1d-A (0.75 g, 1.79 mmol, 1.0 equiv), dietil amina (10 mL) y DMF (2 mL). Se agregaron CuI (0.017 g, 0.089 mmol, 0.05 equiv), trifenil fosfina (0.093 g, 0.36 mmol, 0.2 equiv) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se agregaron PdCl₂ (pPh₃)₂ (0.062 g, 0.089 mmol, 0.05 equiv), etinilciclopropano (0.24 g, 3.58 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (25-40 % EtOAc/Hexano) para producir el producto 6a (0.6 g, 83 % de rendimiento). LCMS (m/z): 404.2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 4H), 2.61 (s, 1H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.60 - 1.55 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.76 (dt, J = 6.9, 3.9 Hz, 2H).

- 20 Etapa 2. Síntesis de ácido (R)-3-((R)-3-(4-(ciclopropil-etinil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoico [6b]



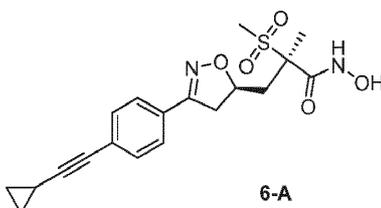
6a (0.6 g, 1.49 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (12 mL), MeOH (3 mL) y agua (3 mL). Se agregó LiOH.H₂O (0.13 g, 2.97 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se neutralizó mediante solución acuosa de HCl 2.0 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 6b (0.5 g, 90 % de rendimiento). LCMS (m/z): 376.2 [M+H]. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14.02 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 3.25 - 2.99 (m, 4H), 2.55 (s, 1H), 2.15 (dd, *J* = 14.3, 8.4 Hz, 1H), 1.73 - 1.49 (m, 4H), 0.98 - 0.85 (m, 2H), 0.83 - 0.64 (m, 2H).

5
10 Etapa 3. Síntesis de (2R)-3-((R)-3-(4-(ciclopropiletinil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [6c]



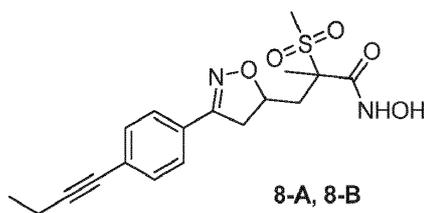
15
20 6b (0.5 g, 1.34 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (35 mL). Se agregaron N-metil morfolina (0.68 g, 6.68 mmol, 5.0 equiv), HOBT (0.22 g, 1.6 mmol, 1.2 equiv), O-(tetrahydro-2H-piran-2-il) hidroxilamina (0.32 g, 2.67 mmol, 2.0 equiv) y EDC.HCl (0.38 g, 2.0 mmol, 1.5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (40-60 % EtOAc/Hexano) para producir el producto 6c (0.55 g, 87 % de rendimiento). LCMS (m/z): 475.5 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.47 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.55 (ddd, *J* = 33.2, 16.6, 7.8 Hz, 2H), 3.14 (dd, *J* = 17.1, 8.1 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 2.66 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 13.7, 8.5 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.64 - 1.38 (m, 6H), 0.96 - 0.85 (m, 2H), 0.81 - 0.64 (m, 2H).

25 Etapa 4. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(ciclopropiletinil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [6-A]

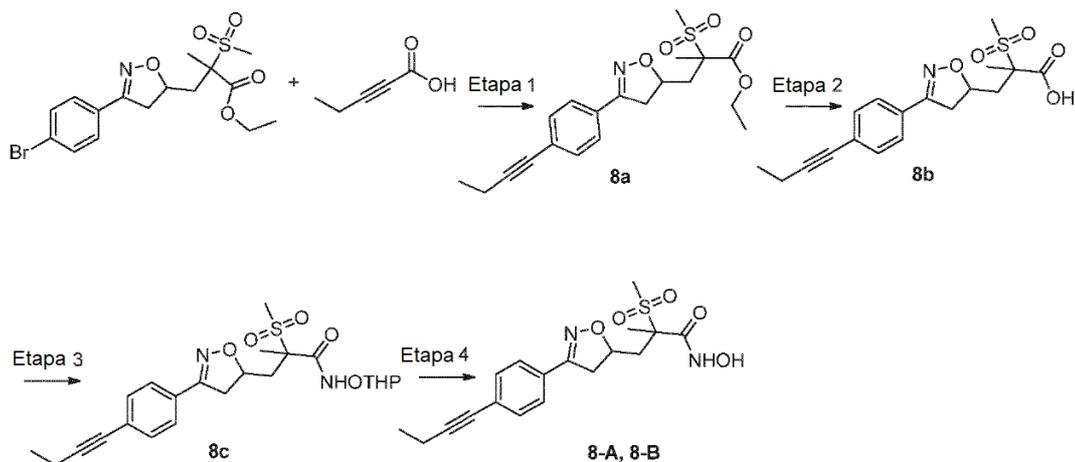


30 6c (0.55 g, 1.16 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en metanol (5 mL) y diclorometano (5 mL). Se agregó HCl al 10% (en IPA) (0.25 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua, se neutralizó mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto crudo. El producto crudo se trituroó con n-pentano/dietil éter para producir el producto 6-A (0.43 g, 94 % de rendimiento). LCMS (m/z): 391.2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.04 (dd, *J* = 14.0, 8.5 Hz, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 4H), 0.96 - 0.87 (m, 2H), 0.80 - 0.69 (m, 2H).

35 **Ejemplo 8. Síntesis de 3-(3-(4-(but-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [8-A, 8-B]**

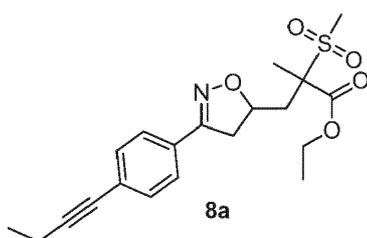


Esquema sintético



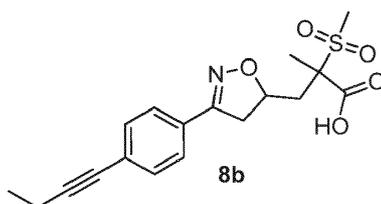
- 5 Reactivos: Etapa 1: DBU, dppb, PdCl₂ (PPh₃)₂, DMSO, 100 °C. Etapa2: LiOH.H₂O, MeOH, agua, temperatura ambiente. Etapa 3: NH₂O-THP, EDC.HCl, HOBT, TEA, diclorometano, temperatura ambiente. Etapa 4: 35.5 % de HCl ac., EtOH, temperatura ambiente.

Etapa 1. Síntesis de 3-(3-(4-(but-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoato de etilo [8a]



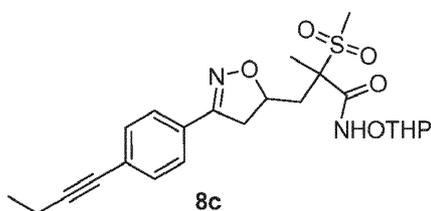
- 10 1d-A & 1d-B (0.5 g, 1.2 mmol, 1.0 equiv), ácido pent-2-inoico (0.12 g, 1.2 mmol, 1.0 equiv), 1,4-bis (difenilfosfino)butano (0.011 g, 0.027 mmol, 0.02 equiv) se agregaron en DMSO (5 mL). Se agregó DBU (0.36 g, 2.4 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se agregó PdCl₂ (PPh₃)₂ (0.009 g, 0.012 mmol, 0.01 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (0-50 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 8a (0.4 g, 86.6 % de rendimiento). LCMS (m/z): 392.5 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.63 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 22.5, 21.1 Hz, 2H), 4.99 - 4.71 (m, 1H), 4.34 - 4.10 (m, 2H), 3.59 (td, J = 17.2, 10.3 Hz, 1H), 3.26 - 2.96 (m, 4H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.46 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.12 (ddd, J = 17.2, 14.1, 5.9 Hz, 1H), 1.70 - 1.49 (m, 3H), 1.25 - 1.15 (m, 6H).
- 15

Etapa 2. Síntesis de ácido 3-(3-(4-(but-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoico [8b]



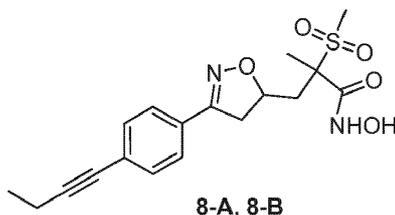
8a (0.4 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en MeOH (4 mL) y agua (2 mL). Se agregó LiOH.H₂O (0.085 g, 2.0 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó mediante solución acuosa de HCl 1.0 N hasta pH 4 to 5 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 8b (0.36 g, 96.9 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (m/z): 364.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.10 (d, *J* = 14.7 Hz, 4H), 2.68 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.56 (d, *J* = 17.9 Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 3-(3-(4-(but-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [8c]



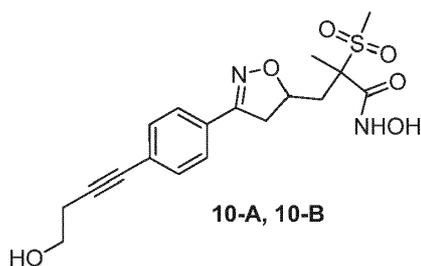
8b (0.35 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en diclorometano (5 mL). Se agregaron TEA (0.49 g, 4.8 mmol, 5.0 equiv), EDC.HCl (0.28 g, 1.4 mmol, 1.5 equiv), HOBT (0.23 g, 1.7 mmol, 1.8 equiv), O-(tetrahidro-2H-piran-2-il) hidroxilamina (0.23 g, 1.9 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (0-4 % MeOH en diclorometano) para producir el producto 8c (0.38 g, 85.3 % de rendimiento). LCMS (m/z): 463.6 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.85 - 4.75 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 3.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.69 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 9H).

Etapa 4. Síntesis de N-hidroxi-3-(3-(4-(but-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [8-A, 8-B]

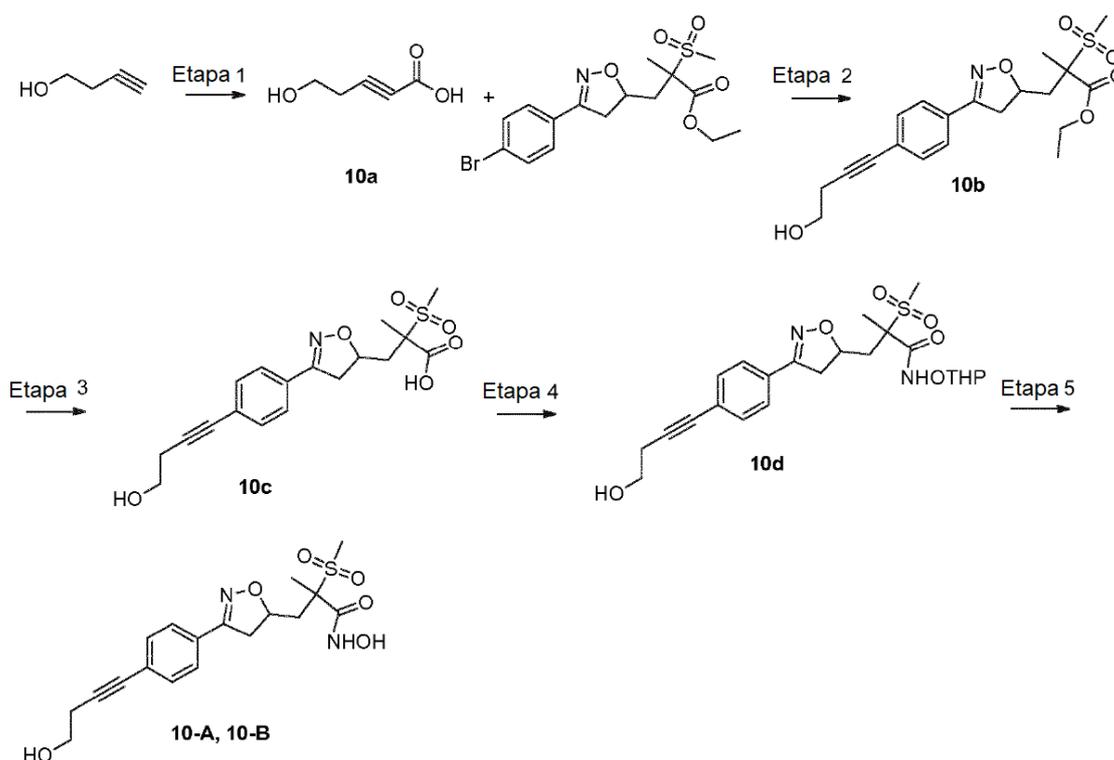


8c (0.38 g, 0.8 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en etanol (2 mL). Se agregó HCl ac. al 35.5% (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para producir 8 como dos diastereómeros (8-A, 0.07 g, 22.4 % de rendimiento), LCMS (m/z): 379.2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.57 (dd, *J* = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 17.1, 7.9 Hz, 1H), 3.11 - 2.95 (m, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). (8-B, 0.045 g, 14.4 % de rendimiento), LCMS (m/z): 379.2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.54 (dd, *J* = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 17.1, 7.9 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.63 (dd, *J* = 13.9, 3.7 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.02 (dd, *J* = 13.9, 8.1 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

Ejemplo 10. Síntesis de N-hidroxi-3-(3-(4-(4-hidroxi-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [10-A, 10-B]



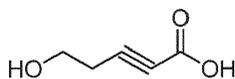
Esquema sintético



Reactivos: Etapa 1: n-BuLi (2.5 M en hexano), CO₂, THF, -40 °C. Etapa 2: DBU, dppb, PdCl₂(PPh₃)₂, DMSO, 100 °C. Etapa 3: LiOH.H₂O, THF, MeOH, agua, temperatura ambiente. Etapa 4: NH₂O-THP, EDC.HCl, HOBT, N-metil morfolina, THF, temperatura ambiente. Etapa 5: HCl ac. al 35.5%, EtOH, temperatura ambiente.

5

Etapa 1. Síntesis de ácido 5-hidroxipent-2-inoico [10a]

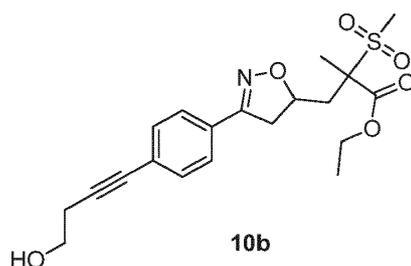


10a

10 But-3-in-1-ol (1 g, 14.3 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (10 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a -40 °C. Se agregó n-BuLi (2.5M en hexano) (6.8 mL, 17.1 mmol, 1.2 equiv) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 1 hora. El gas CO₂ se purgó en la mezcla de reacción y se agitó a -40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó mediante HCl ac. al 35.5% solution to pH 3 to 4 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 10a (0.9 g, 69.3 % de rendimiento). El material crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13.36 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.51 (dt, J = 13.9, 6.7 Hz, 2H), 2.57 - 2.50 (m, 2H).

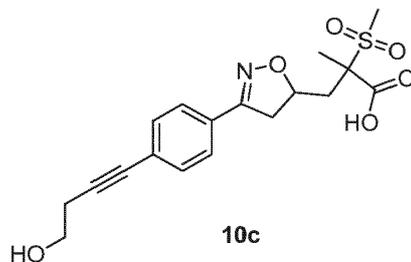
15

Etapa 2. Síntesis de 3-(3-(4-(4-hidroxibut-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoato etilo [10b]



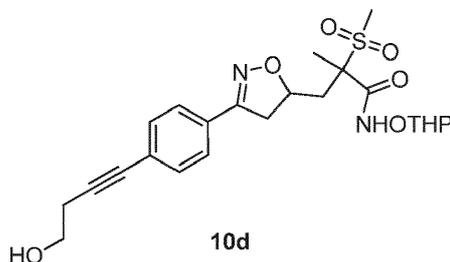
5 1d-A & 1d-B (0.77 g, 1.8 mmol, 1.0 equiv), ácido 5-hidroxipent-2-inoico (0.21 g, 1.8 mmol, 1.0 equiv), 1,4-bis (difenilfosfino)butano (0.014 g, 0.04 mmol, 0.02 equiv) y DBU (0.56 g, 3.7 mmol, 2.0 equiv) se agregaron en DMSO (10 mL) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se agregó PdCl₂ (PPh₃)₂ (0.013 g, 0.02 mmol, 0.01 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (30-50 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 10b (0.29 g, 74.5 % de rendimiento). LCMS (m/z): 408.3 [M+H].

10 Etapa 3. Síntesis de ácido 3-(3-(4-(4-hidroxi-but-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoico [10c]



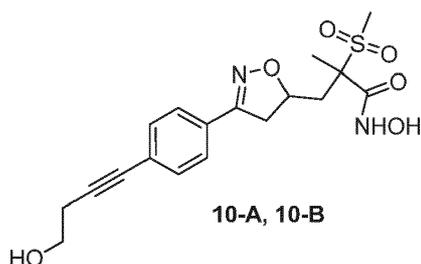
15 10b (0.290 g, 0.7 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (4 mL), MeOH (1 mL) y agua (1 mL). Se agregó LiOH.H₂O (0.086 g, 2.1 mmol, 3.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó mediante solución acuosa de HCl 1.0 N hasta pH 3 to 4 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 10c (0.23 g, 85.2 % de rendimiento) que se usó sin purificación en la siguiente etapa. LCMS (m/z): 380.3 [M+H].

20 Etapa 4. Síntesis de 3-(3-(4-(4-hidroxi-but-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [10d]



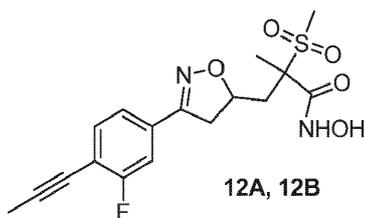
25 10c (0.18 g, 0.5 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (5 mL). Se agregaron N-metil morfolina (0.24 g, 2.4 mmol, 5.0 equiv), EDC.HCl (0.14 g, 0.7 mmol, 1.5 equiv), HOBT (0.12 g, 0.8 mmol, 1.8 equiv), O-(tetrahidro-2H-piran-2-il) hidroxilamina (0.11 g, 0.9 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se detuvo entonces con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (1-2 % MeOH en diclorometano) para producir el producto 10d (0.19 g, 63.8 % de rendimiento). LCMS (m/z): 395.2 [M-THP].

Etapa 5. Síntesis de N-hidroxi-3-(3-(4-(4-hidroxi-but-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidro isoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [10-A, 10-B]



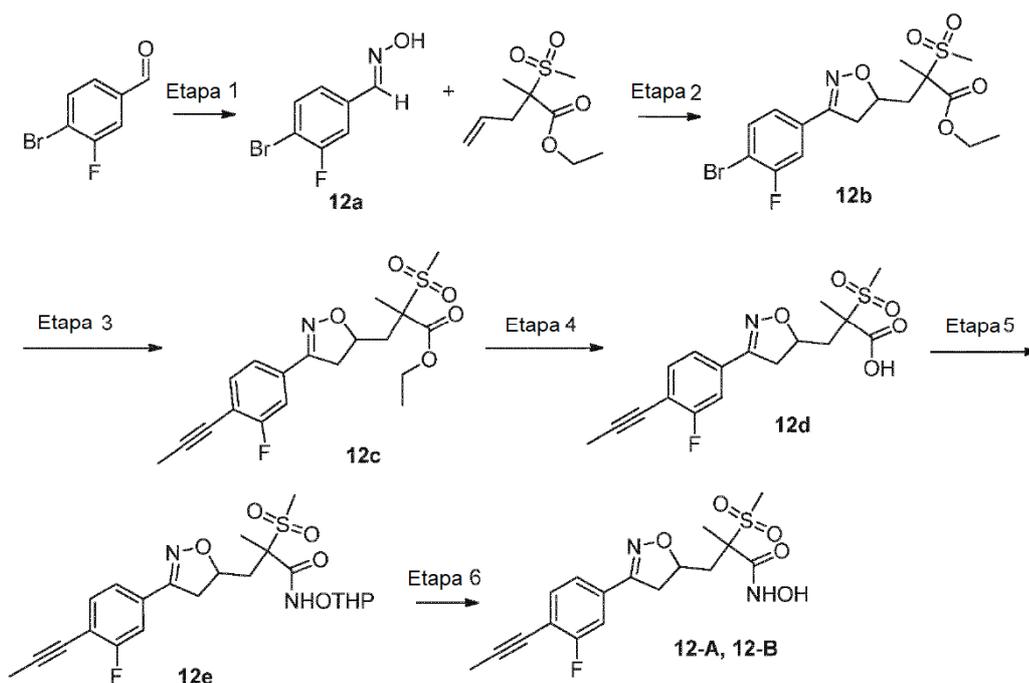
10 d (0.14 g, 0.3 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en etanol (5 mL). Se agregó HCl ac. al 35.5% (0.4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó por purificación de HPLC preparativa para producir 10 como dos diastereómeros. 10-A: 0.023g, 15.1 % de rendimiento. LCMS (m/z): 395.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.55 (s, 3H). (10-B, 0.029 g, 19 % de rendimiento), LCMS (m/z): 395.5 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.21 - 10.87 (m, 1H), 9.55 - 9.21 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.15 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.65 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.58 (s, 3H).

Ejemplo 12. Síntesis de 3-(3-(3-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [12A, 12 B]



15

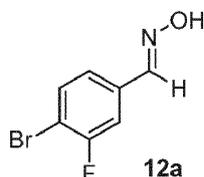
Esquema sintético



Reactivos: Etapa 1: NH₂OH.HCl, NaOH, agua, 70 °C. Etapa 2: Et₂Zn, (R,R)-DIPT, tBuOCl, cloroformo, 1,4-dioxano, 0 °C hasta temperatura ambiente. Etapa 3: DBU, dppb, PdCl₂ (PPh₃)₂, DMSO, 90°C. Etapa 4: LiOH.H₂O, THF, MeOH,

agua, temperatura ambiente to 40 °C. Etapa 5: NH₂O-THP, EDC.HCl, HOBT, N-metil morfolina, THF, temperatura ambiente. Etapa 6: 35.5 % de HCl ac., EtOH, temperatura ambiente.

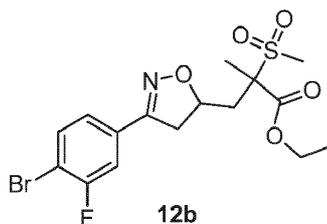
Etapa 1. Síntesis de 4-bromo-3-fluorobenzaldehído oxima [12a]



5
10
15
20
25

4-bromo-3-fluorobenzaldehído (10 g, 49.2 mmol, 1.0 equiv) se agregó en agua (150 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C. Una solución de hidrocloruro de hidroxilamina (4.1 g, 59.1 mmol, 1.2 equiv) y hidróxido de sodio (2.56 g, 64.0 mmol, 1.3 equiv) en agua (50 mL) se agregó a la mezcla de reacción a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración y luego se lavó con hexano para producir el producto 12a (7.5 g, 69.8 % de rendimiento). LCMS (m/z): 218.0 [M+H].

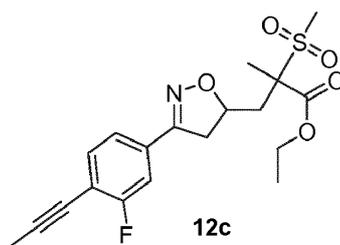
Etapa 2. Síntesis de 3-(3-(4-bromo-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoato de etilo [12b]



15
20
25

Una solución de 1b (6.9 g, 31.3 mmol, 1.0 equiv) en cloroformo (80 mL) se enfrió en un baño de agua con hielo. Se agregó dietil zinc (1M en hexano) (4.3 g, 34.1 mmol, 1.1 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se agregó (R,R)-DIPT (7.3 g, 31.3 mmol, 1.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se agregaron lentamente dietil zinc (1M en hexano) (4.3 g, 34.1 mmol, 1.1 equiv), 1,4-dioxano (4.14 g, 47.0 mmol, 1.5 equiv) y 12a (6.8 g, 31.3 mmol, 1.0 equiv) en cloroformo (20 mL). Se agregó t-BuOCl (6.8 g, 62.7 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (0-40 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 12b (9.7 g, 70.9 % de rendimiento). LCMS (m/z): 436.6 [M+H].
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 4.93 - 4.76 (m, 1H), 4.24 (ddd, J = 10.6, 10.0, 5.1 Hz, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 3.11 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 2.72 - 2.55 (m, 1H), 2.24 - 2.03 (m, 1H), 1.65 - 1.57 (m, 3H), 1.22 - 1.17 (m, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 3-(3-(3-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoato etilo [12c]

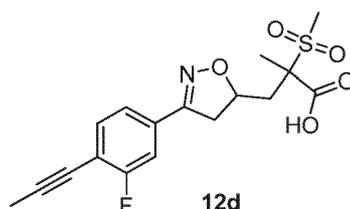


30
35

12b (0.25 g, 0.6 mmol, 1.0 equiv), ácido but-2-inoico (0.057 g, 0.7 mmol, 1.2 equiv), 1,4-bis (difenilfosfino)butano (0.005 g, 0.013 mmol, 0.02 equiv) se agregaron en DMSO (9 mL). Se agregó DBU (0.17 g, 1.1 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se agregó PdCl₂ (PPh₃)₂ (0.004 g, 0.006 mmol, 0.01 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante

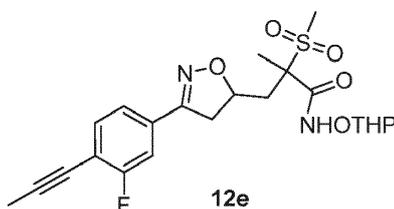
cromatografía de columna en sílica gel (0-40 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 12c (0.18 g, 79.3 % de rendimiento). LCMS (m/z): 396.1 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.64 - 7.44 (m, 3H), 4.91 - 4.73 (m, 1H), 4.23 (dq, J = 29.2, 7.1 Hz, 2H), 3.59 (ddd, J = 20.1, 17.0, 10.3 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 17.6, 6.3 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 20.0 Hz, 3H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 4H), 1.68 - 1.55 (m, 3H), 1.23 - 1.20 (m, 3H).

- 5 Etapa 4. Síntesis de ácido 3-(3-(3-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoico [12d]



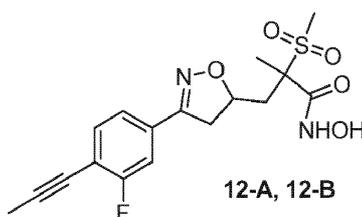
- 10 12c (0.18 g, 0.5 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (2 mL), MeOH (1 mL) y agua (1 mL). Se agregó LiOH.H₂O (0.038 g, 0.9 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa fue acidificada mediante solución acuosa de HCl 1.0 N hasta pH 3 a 4 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Al residuo se le agregó entonces n-pentano. El solvente se decantó y el material restante se secó para producir el
- 15 producto 12d (0.16 g, 94.7 % de rendimiento). LCMS (m/z): 368.4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13.64 (s, 1H), 7.53 (ddd, J = 27.3, 17.5, 8.6 Hz, 3H), 4.88 (d, J = 56.3 Hz, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 12.6, 5.0 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 11.9 Hz, 3H), 2.64 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.27 - 2.00 (m, 4H), 1.67 - 1.47 (m, 3H).

Etapa 5. Síntesis de 3-(3-(3-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [12e]



- 20 12d (0.16 g, 0.43 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (5 mL). Se agregaron N-metil morfolina (0.22 g, 2.15 mmol, 5.0 equiv), EDC.HCl (0.12 g, 0.6 mmol, 1.5 equiv), HOBT (0.069 g, 0.5 mmol, 1.2 equiv), O-(tetrahydro-2H-piran-2-il) hidroxilamina (0.1 g, 0.8 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (0-5 %
- 25 MeOH en diclorometano) para producir el producto 12e (0.16 g, 76.8 % de rendimiento). LCMS (m/z): 467.4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.34 (s, 1H), 7.63 - 7.41 (m, 3H), 4.95 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.44 (dd, J = 7.1, 3.6 Hz, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 3.11 - 2.96 (m, 3H), 2.70 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 13.8 Hz, 3H), 1.44 (ddd, J = 13.0, 6.6, 3.2 Hz, 6H).

- 30 Etapa 6. Síntesis de 3-(3-(3-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [12-A, 12-B]



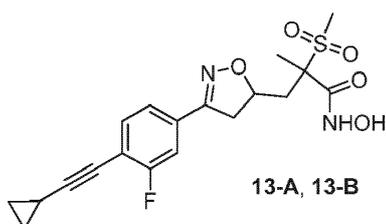
- 35 12e (0.16 g, 0.34 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en etanol (5 mL). Se agregó HCl ac. al 35.5% (0.3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó por purificación de HPLC

preparativa para producir 12 como dos diastereómeros. 12-A: 0.023 g, 17.6 % de rendimiento. LCMS (m/z): 383.4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.64 - 7.41 (m, 3H), 4.80 (s, 1H), 3.57 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 17.1, 7.8 Hz, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 3H), 2.74 (dd, J = 13.6, 8.4 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 3H). 12-B: 0.020 g, 15.3 % de rendimiento. LCMS (m/z): 383.4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 3H), 4.67 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 17.3, 8.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.66 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 14.1, 8.5 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H).

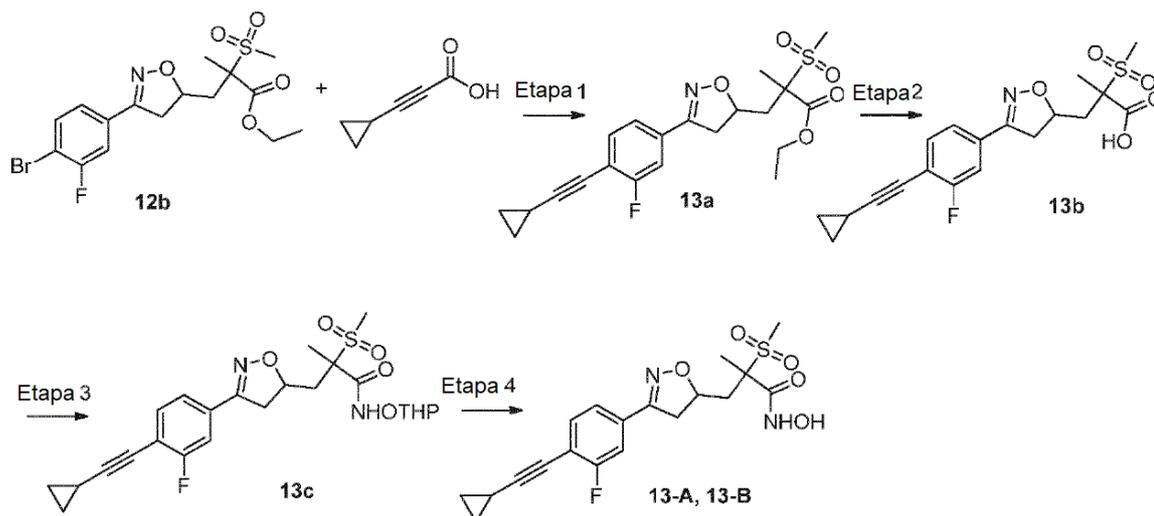
5

Ejemplo 13. Síntesis de 3-(3-(4-(ciclopropiletinil)-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [13-A, 13-B]

10

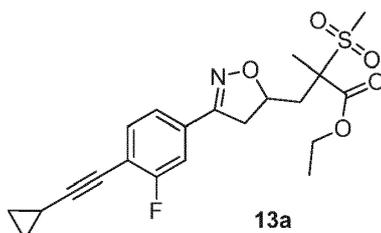


Esquema sintético



Reactivos: Etapa 1: DBU, dppb, PdCl₂(PPh₃)₂, DMSO, 100°C. Etapa 2: NaOH, MeOH, temperatura ambiente. Etapa 3: NH₂O-THP, EDC.HCl, HOBT, N-metil morfolina, THF, temperatura ambiente. Etapa 4: 35.5 % de HCl ac., EtOH, temperatura ambiente.

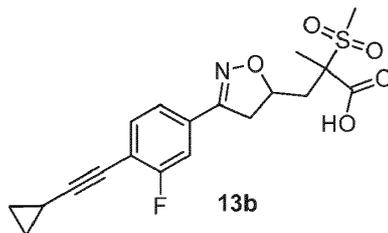
15 Etapa 1. Síntesis de 3-(3-(4-(ciclopropiletinil)-3-fluorofenil)-4,5-dihidro isoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoato de etilo [13a]



20 12b (0.3 g, 0.7 mmol, 1.0 equiv), ácido 3-ciclopropilpropiónico (0.075 g, 0.7 mmol, 1.0 equiv), 1,4-bis (difenilfosfino)butano (0.007 g, 0.015 mmol, 0.02 equiv) se agregaron en DMSO (8 mL). Se agregó DBU (0.21 g, 1.3 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se agregó PdCl₂(PPh₃)₂ (0.005 g, 0.007

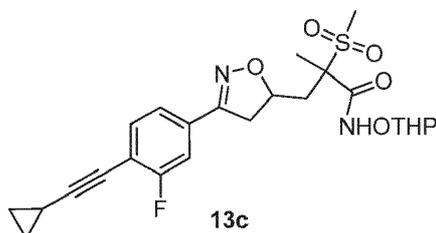
mmol, 0.01 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (50-70 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 13a (0.21 g, 72 % de rendimiento). LCMS (m/z): 422.5 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.59 - 7.41 (m, 3H), 4.92 - 4.73 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 3.58 (ddd, *J* = 20.0, 17.1, 10.3 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 20.0 Hz, 3H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 4H), 1.25 - 1.22 (m, 3H), 0.98 - 0.91 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H).

Etapa 2. Síntesis de ácido 3-(3-(4-(ciclopropiletinil)-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoico [13b]



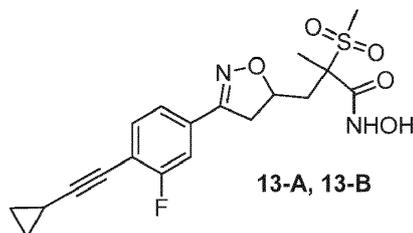
13a (0.21 g, 0.5 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en MeOH (5 mL). Se agregó NaOH (0.039 g, 0.9 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa fue neutralizada mediante solución acuosa de HCl 2.0 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 13b (0.17 g, 87 % de rendimiento) que se usó sin purificación en la siguiente etapa. LCMS (m/z): 394.4 [M+H].

Etapa 3. Síntesis de 3-(3-(4-(ciclopropiletinil)-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [13c]



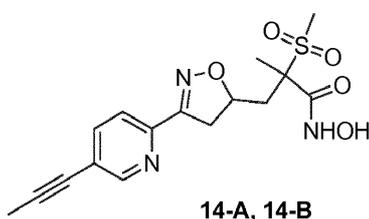
13b (0.17 g, 0.43 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (8 mL). Se agregaron N-metil morfolina (0.22 g, 2.16 mmol, 5.0 equiv), EDC.HCl (0.12 g, 0.6 mmol, 1.5 equiv), HOBT (0.07 g, 0.5 mmol, 1.2 equiv), O-(tetrahydro-2H-piran-2-il) hidroxilamina (0.1 g, 0.9 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (50-70 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 13c (0.18 g, 89.5 % de rendimiento). LCMS (m/z): 409.4 [M-THP]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.58 - 11.22 (m, 1H), 7.60 - 7.42 (m, 3H), 5.21 - 5.07 (m, 1H), 4.99 - 4.85 (m, 1H), 3.74 (qd, *J* = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 3.52 (ddd, *J* = 12.6, 10.0, 4.1 Hz, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 3.05 (dd, *J* = 10.2, 4.7 Hz, 3H), 2.70 (ddd, *J* = 21.8, 14.0, 8.1 Hz, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.70 - 1.45 (m, 10H), 0.98 - 0.91 (m, 2H), 0.82 - 0.76 (m, 2H).

Etapa 4. Síntesis de 3-(3-(4-(ciclopropiletinil)-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [13-A, 13-B]

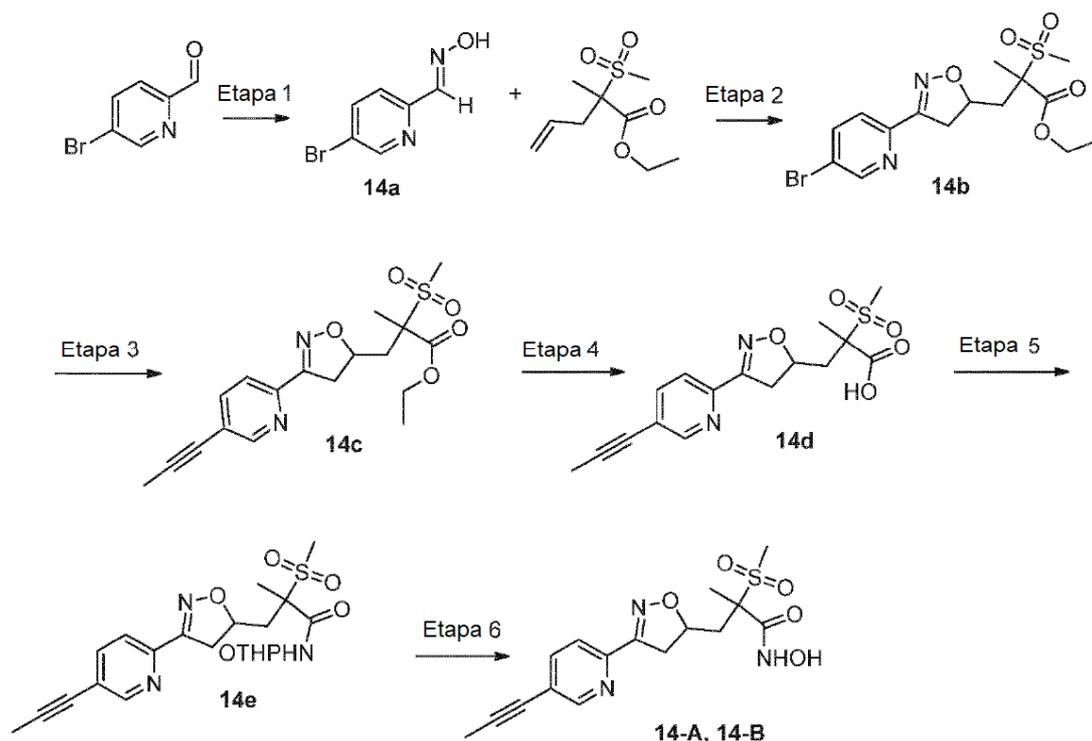


13c (0.18 g, 0.36 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en etanol (5 mL). Se agregó HCl ac. al 35.5% (0.2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el residuo crudo. El residuo se purificó mediante purificación de HPLC preparativa para producir 13 como dos diastereómeros. 13-A: 0.028 g, 18.6 % de rendimiento. LCMS (m/z): 409.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.62 -7.40 (m, 3H), 4.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 17.1, 10.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 17.0, 7.9 Hz, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 3H), 2.73 (dd, J = 13.7, 8.4 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 13.9, 4.7 Hz, 1H), 1.63 (ddd, J = 13.2, 8.2, 5.0 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 20.1 Hz, 3H), 0.99-0.89 (m, 2H), 0.82 - 0.74 (m, 2H). 13-B: 0.020 g, 13.4 % de rendimiento. LCMS (m/z): 409.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 3H), 4.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 17.1, 10.5 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 17.2, 8.0 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.05 (dd, J = 14.0, 8.5 Hz, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 0.95 (td, J = 6.7, 4.1 Hz, 2H), 0.84 - 0.76 (m, 2H).

Ejemplo 14. Síntesis de N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-3-(3-(5-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [14-A, 14-B]

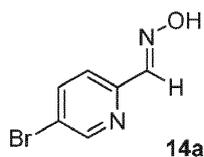


Esquema sintético



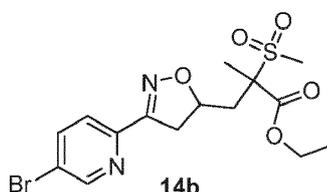
Reactivos: Etapa 1: NH₂OH.HCl, Na₂CO₃, MeOH, agua, temperatura ambiente. Etapa 2: NaOCl (14%), cloroformo, 0 °C hasta temperatura ambiente. Etapa 3: DBU, dppb, PdCl₂(PPh₃)₂, DMSO, 120°C. Etapa 4: LiOH.H₂O, THF, MeOH, agua, temperatura ambiente. Etapa 5: NH₂O-THP, EDC.HCl, HOBT, N-metil morfolina, THF, temperatura ambiente. Etapa 6: HCl ac. al 35.5%, EtOH, temperatura ambiente.

Etapa 1. Síntesis de 5-bromopicolinaldehído oxima [14a]



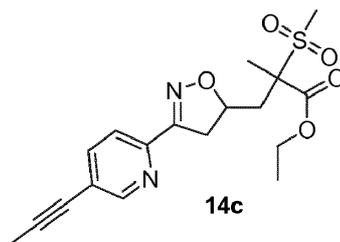
5-Bromopicolinaldehído (1 g, 5.4 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en MeOH (18 mL) y agua (2 mL). Se agregaron clorhidrato de hidroxilamina (0.45 g, 6.4 mmol, 1.2 equiv), carbonato de sodio (0.57 g, 5.4 mmol, 1.0 equiv) en agua (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 14a (0.81 g, 75 % de rendimiento) que se usó sin purificación en la siguiente etapa. LCMS (m/z): 201.1 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.01 - 11.72 (m, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.30 - 7.91 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H).

Etapa 2. Síntesis de 3-(3-(5-bromopiridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoato de etilo [14b]



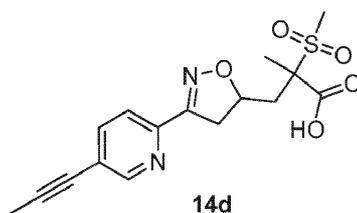
14a (0.6g, 3.0 mmol, 1.0 equiv) y 1b (0.72 g, 3.3 mmol, 1.1 equiv) se disolvieron en cloroformo (20 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó NaOCl (14%) (0.45 g, 6.0 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (20-30 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 14b (0.49 g, 33.6 % de rendimiento). LCMS (m/z): 419.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.81 (s, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.13 (t, *J* = 9.6 Hz, 3H), 2.96 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.61 (d, *J* = 20.9 Hz, 3H), 1.27 - 1.24 (m, 4H).

Etapa 3. Síntesis de 2-metil-2-(metilsulfonil)-3-(3-(5-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanoato de etilo [14c]



14b (0.25 g, 0.6 mmol, 1.0 equiv), ácido but-2-inoico (0.055 g, 0.7 mmol, 1.1 equiv), 1,4-bis (difenilfosfino)butano (0.005 g, 0.012 mmol, 0.02 equiv) se agregaron en DMSO (5 mL). Se agregó DBU (0.18 g, 1.2 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se agregó PdCl₂ (PPh₃)₂ (0.004 g, 0.006 mmol, 0.01 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (30-40 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 14c (0.17 g, 73.3 % de rendimiento). LCMS (m/z): 379.4 [M+H].

Etapa 4. Síntesis de ácido 2-metil-2-(metilsulfonil)-3-(3-(5-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanoico [14d]

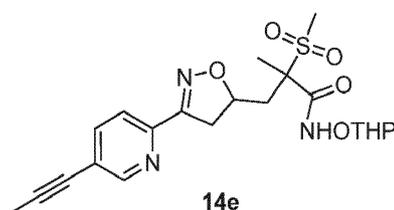


14c (0.17 g, 0.4 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (2 mL), MeOH (1 mL) y agua (1 mL). Se agregó LiOH.H₂O (0.055 g, 1.3 mmol, 3.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó mediante solución acuosa de HCl 1.0 N hasta pH 5 to 6 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 14d (0.095 g, 62.5 % de rendimiento) que se usó sin purificación en la siguiente etapa. LCMS (m/z): 351.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14.24 - 13.67 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 22.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 2H), 4.89 (d, *J* = 51.3 Hz, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 4H), 1.57 (d, *J* = 19.3 Hz, 3H).

5

10

Etapa 5. Síntesis de 2-metil-2-(metilsulfonil)-3-(3-(5-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [14e]

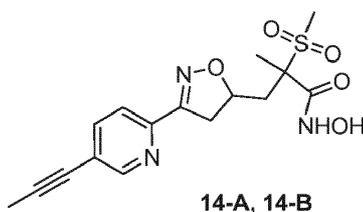


14d (0.095 g, 0.3 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (5 mL). Se agregaron N-metil morfolina (0.14 g, 1.4 mmol, 5.0 equiv), EDC.HCl (0.078 g, 0.4 mmol, 1.5 equiv), HOBT (0.066 g, 0.5 mmol, 1.8 equiv), O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (0.063 g, 0.5 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (2-3 % MeOH en diclorometano) para producir el producto 14e (0.09 g, 73.8 % de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (m/z): 366.4 [M-THP].

15

20

Etapa 6. Síntesis de N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-(3-(5-(prop-1-in-1-il)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [14-A, 14-B]



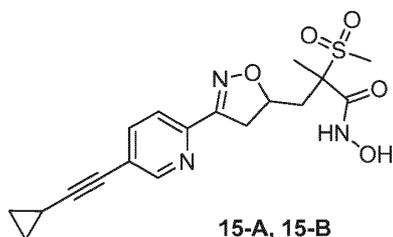
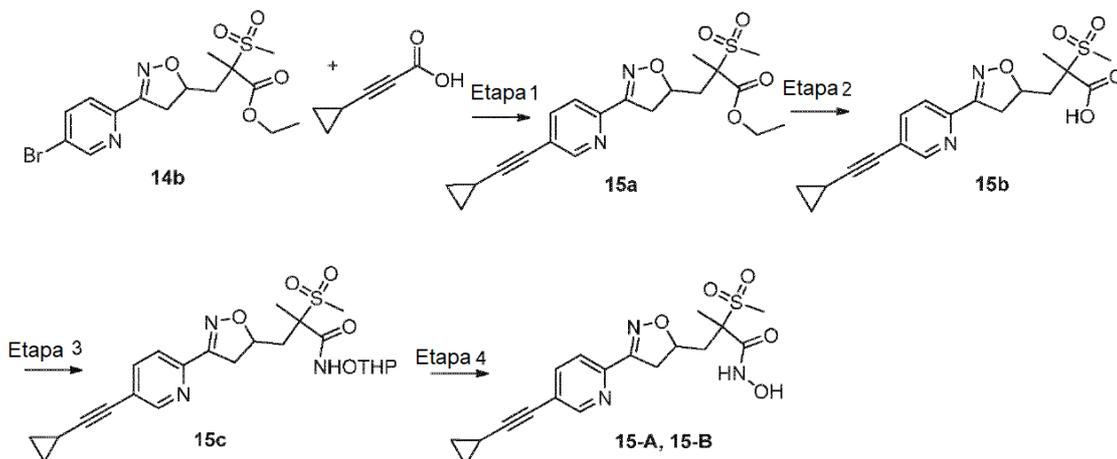
14e (0.09 g, 0.2 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en etanol (5 mL). Se agregó HCl ac. al 35.5% (0.2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el residuo crudo. El residuo crudo se purificó mediante purificación de HPLC preparativa para producir 14 como dos diastereómeros. 14-A: 0.009 g, 12.9 % de rendimiento. LCMS (m/z): 366.4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 17.4, 8.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.10 (d, *J* = 13.3 Hz, 4H), 1.56 (s, 3H). 14-B: 0.014 g, 20 % de rendimiento. LCMS (m/z): 366.4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 3.59 (dd, *J* = 17.5, 10.3 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 17.9, 8.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.69 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 4H), 1.59 (s, 3H).

25

30

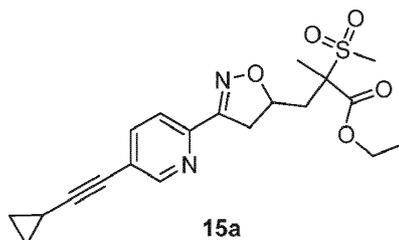
35

Ejemplo 15. Síntesis de 3-(3-(5-(ciclopropiletinil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [15-A, 15-B]

**Esquema sintético**

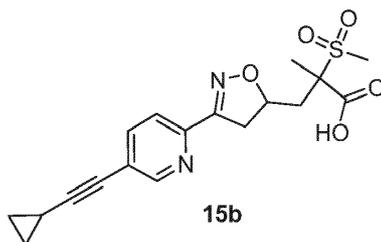
5 Reactivos: Etapa 1: DBU, dppb, PdCl₂ (PPh₃)₂, DMSO, 120°C. Etapa 2: LiOH.H₂O, THF, MeOH, agua, temperatura ambiente. Etapa 3: NH₂O-THP, EDC.HCl, HOBT, N-metil morfolina, THF, temperatura ambiente. Etapa 4: HCl ac. al 35.5%, EtOH, temperatura ambiente.

Etapa 1. Síntesis de 3-(3-(5-(ciclopropiletinil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoato de etilo [15a]



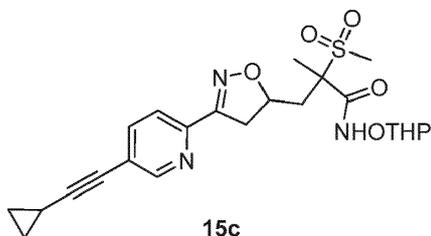
- 10 14b (0.24 g, 0.6 mmol, 1.0 equiv), ácido 3-ciclopropilpropiónico (0.069 g, 0.7 mmol, 1.1 equiv), 1,4-bis (difenilfosfino)butano (0.005 g, 0.012 mmol, 0.02 equiv) se agregaron en DMSO (5 mL). Se agregó DBU (0.17 g, 1.1 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se agregó PdCl₂ (PPh₃)₂ (0.004 g, 0.006 mmol, 0.01 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró.
- 15 El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (30-40 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 15a (0.17 g, 73.6 % de rendimiento).

Etapa 2. Síntesis de ácido 3-(3-(5-(ciclopropiletinil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoico [15b]



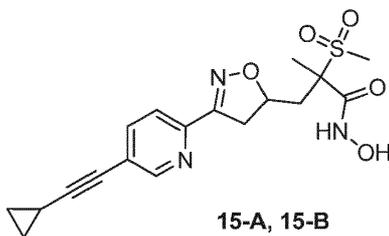
15a (0.17 g, 0.4 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (2 mL), MeOH (1 mL) y agua (1 mL). Se agregó LiOH.H₂O (0.053 g, 1.3 mmol, 3.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó mediante solución acuosa de HCl 1.0 N hasta pH 5 to 6 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 15b (0.1 g, 63.3 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (m/z): 377.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.91 (d, J = 44.3 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 3H), 2.95 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.81 - 1.45 (m, 4H), 0.88 (d, J = 55.2 Hz, 4H).

Etapa 3. Síntesis de 3-(3-(5-(ciclopropiletinil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [15c]



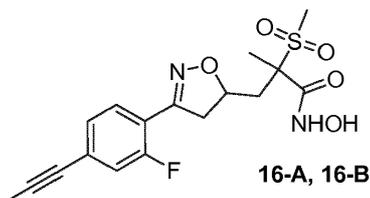
15b (0.1 g, 0.3 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (5 mL). Se agregaron N-metil morfolina (0.13 g, 1.3 mmol, 5.0 equiv), EDC.HCl (0.076 g, 0.4 mmol, 1.5 equiv), HOBT (0.065 g, 0.5 mmol, 1.8 equiv), O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (0.062 g, 0.5 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (2-3 % MeOH en diclorometano) para producir el producto 15c (0.09 g, 71.4 % de rendimiento). LCMS (m/z): 392.4 [M-THP].

Etapa 4. Síntesis de 3-(3-(5-(ciclopropiletinil)piridin-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [15-A, 15-B]

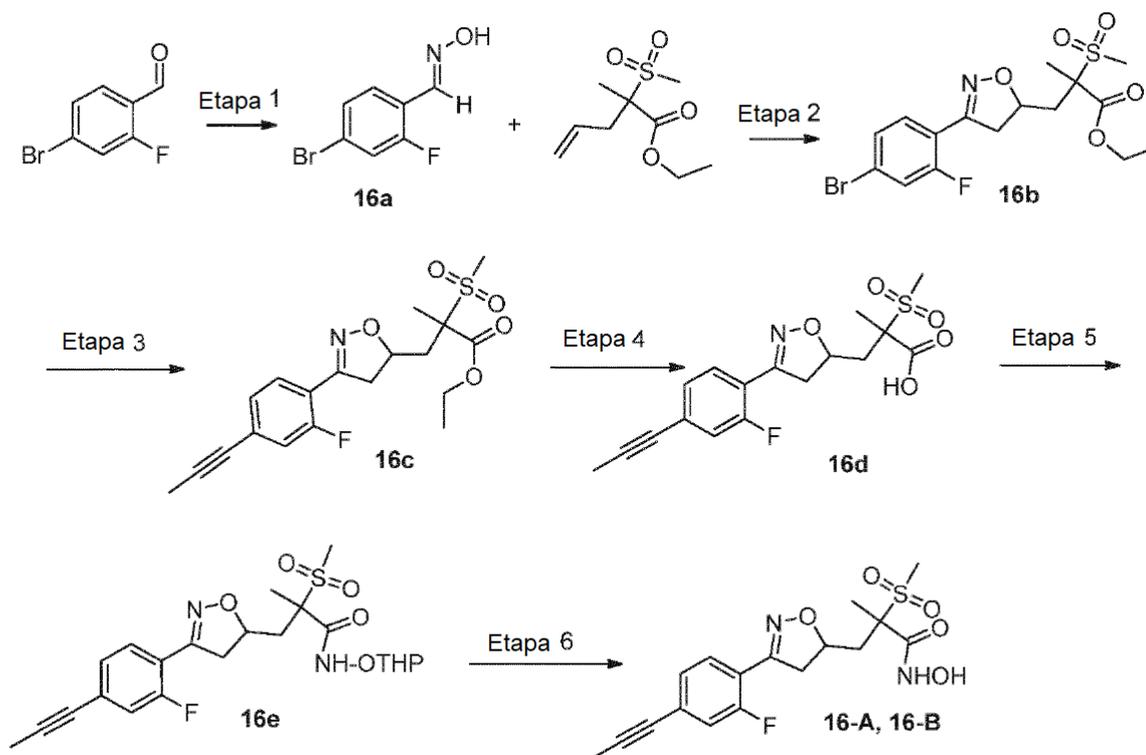


15c (0.09 g, 0.2 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en etanol (5 mL). Se agregó HCl ac. al 35.5% (0.2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante purificación de HPLC preparativa para producir 15 como dos diastereómeros. 15-A: 0.007 g, 9.5 % de rendimiento. LCMS (m/z): 392.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.56 (s, 4H), 0.89 (dd, J = 41.2, 13.1 Hz, 4H). 15-B: 0.010 g, 13.5 % de rendimiento. LCMS (m/z): 392.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.58 (dd, J = 17.6, 10.4 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 17.8, 8.1 Hz, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 3H), 2.68 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 13.8, 8.3 Hz, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 4H), 0.94 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 2H), 0.80 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 2H).

Ejemplo 16. Síntesis de 3-(3-(2-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [16-A, 16-B]

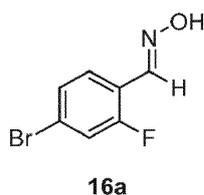


Esquema sintético



5 Reactivos: Etapa 1: $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOH , agua, $80\text{ }^\circ\text{C}$. Etapa 2: NaOCl , THF, temperatura ambiente. Etapa 3: DBU, dppb , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, DMSO, $120\text{ }^\circ\text{C}$. Etapa 4: $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, THF, MeOH, agua, temperatura ambiente. Etapa 5: $\text{NH}_2\text{O-THP}$, $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$, HOBT, N-metil morfolina, THF, temperatura ambiente. Etapa 6: 35.5 % de HCl ac., EtOH, temperatura ambiente.

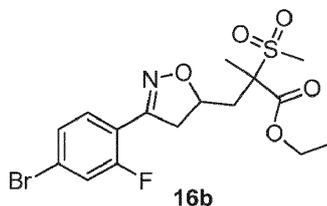
Etapa 1. Síntesis de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído oxima [16a]



10 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (10 g, 49.2 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en agua (80 mL) y la mezcla de reacción se agitó a $70\text{ }^\circ\text{C}$. Una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (6.6 g, 98 mmol, 2.0 equiv) y hidróxido de sodio (3.94 g, 98 mmol, 2.0 equiv) en agua (20 mL) se agregó a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El sólido recolectado se trituró con hexano, el solvente se decantó y se secó para producir el producto 16a (9.12 g, 84 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.71 (d, $J = 19.9$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 20.1$ Hz, 1H), 7.78 - 7.58 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 1H).

15

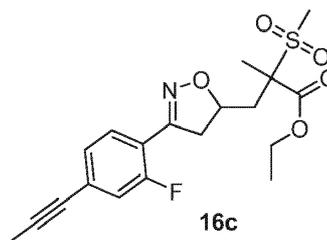
Etapa 2. Síntesis de 3-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoato de etilo [16b]



- 5 16a (6 g, 25 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (50 mL). Se agregaron 1b (5.6 g, 25 mmol, 1.0 equiv) e hipoclorito de sodio (7.6 g, 50 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (10-15 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 16b (8 g, 68 % de rendimiento). LCMS (m/z): 436.4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.78 - 7.65 (m, 2H), 7.54 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 68.4, 8.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.63 (dd, *J* = 16.7, 8.5 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 3H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 1.63 (t, *J* = 20.8 Hz, 3H).

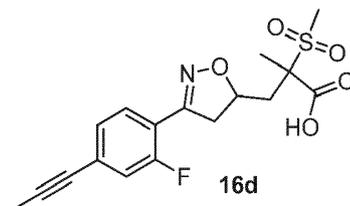
Etapa 3. Síntesis de 3-(3-(2-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoato etilo [16c]

15



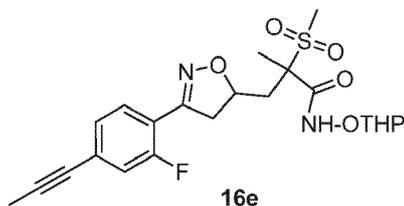
- 20 16b (0.6 g, 1.37 mmol, 1.0 equiv), ácido but-2-inoico (0.25 g, 2.75 mmol, 2.0 equiv), 1,4-bis (difenilfosfino)butano (0.009 g, 0.027 mmol, 0.02 equiv) se agregaron en DMSO (10 mL). Se agregó DBU (0.41 g, 2.7 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se agregó PdCl₂ (PPh₃)₂ (0.012 g, 0.014 mmol, 0.01 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (20-25 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 16c (0.42 g, 77 % de rendimiento). LCMS (m/z): 396.4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 29.6, 9.5 Hz, 2H), 4.83 (d, *J* = 67.9 Hz, 1H), 4.23 (dq, *J* = 24.8, 7.1 Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 3H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.20 (dd, *J* = 14.5, 8.5 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 21.6 Hz, 3H), 1.24 (dt, *J* = 9.2, 7.1 Hz, 3H).

Etapa 4. Síntesis de ácido 3-(3-(2-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoico [16d]



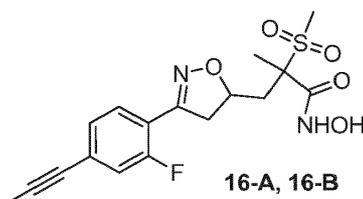
- 30 16c (0.42 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (6 mL), MeOH (2 mL) y agua (2 mL). Se agregó LiOH·H₂O (0.069 g, 1.6 mmol, 1.5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó mediante solución acuosa de HCl 1.0 N hasta pH 3 to 4 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 16d (0.35 g, 92 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (m/z): 368.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 7.68 (td, *J* = 8.0, 3.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 28.9, 10.1 Hz, 2H), 4.83 (dd, *J* = 55.1, 8.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.20 (dd, *J* = 17.1, 7.3 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 15.3 Hz, 3H), 2.62 (dd, *J* = 13.9, 10.1 Hz, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 4H), 1.54 (t, *J* = 18.6 Hz, 3H).

Etapa 5. Síntesis de 3-(3-(2-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [16e]



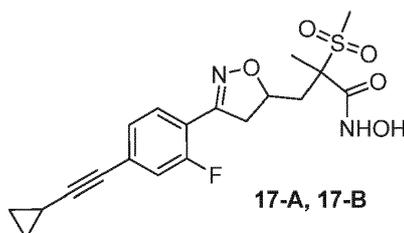
- 5 16d (0.35 g, 0.95 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (10 mL). Se agregaron N-metil morfolina (0.48 g, 4.76 mmol, 5.0 equiv), EDC.HCl (0.33 g, 1.7 mmol, 1.8 equiv), HOBT (0.19 g, 1.43 mmol, 1.5 equiv), O-(tetrahidro-2H-piran-2-il) hidroxilamina (0.22 g, 1.9 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (30-40 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 16e (0.3 g, 68 % de rendimiento). LCMS (m/z): 383.6 [M-THP]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.34 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 28.6, 9.9 Hz, 2H), 5.13 (d, *J* = 34.3 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 26.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.47 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 3H), 2.70 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.06 (d, *J* = 20.6 Hz, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 33.0 Hz, 6H).

- 15 Etapa 6. Síntesis de 3-(3-(2-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [16-A, 16-B]

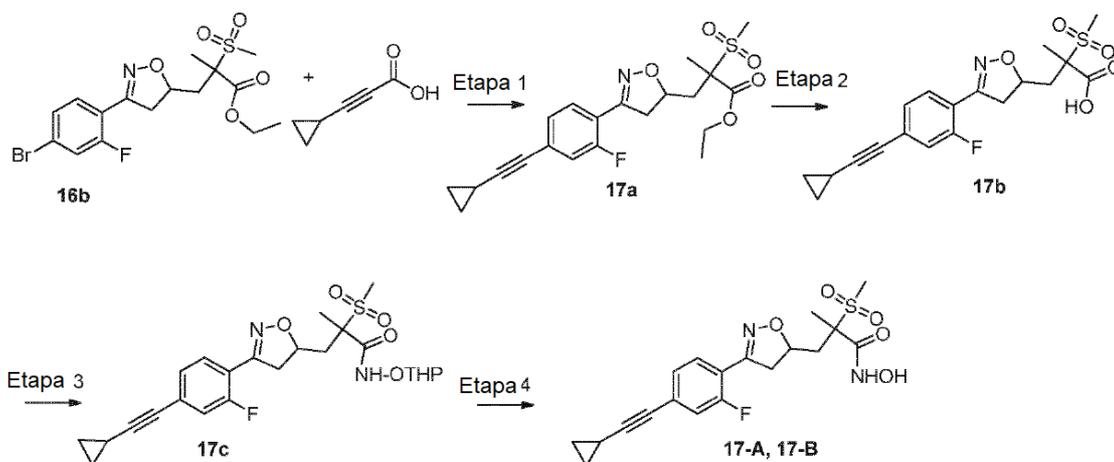


- 20 16e (0.3 g, 0.64 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en etanol (10 mL). Se agregó HCl ac. al 35.5% (0.2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante purificación de HPLC preparativa para producir 16 como dos diastereómeros. 16-A: 0.030 g, 12.5 % de rendimiento. LCMS (m/z): 383.4 [M+18]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 28.0, 9.9 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 3.60 (dd, *J* = 16.6, 10.7 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 16.7, 7.6 Hz, 1H), 3.14-2.89 (m, 3H), 2.72 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 55.6 Hz, 4H), 1.55 (s, 3H). 16-B: 0.028 g, 11.7 % de rendimiento, LCMS (m/z): 383.4 [M+18]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 28.4, 10.0 Hz, 2H), 4.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 16.9, 7.6 Hz, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 3H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.17 - 1.91 (m, 4H), 1.75 - 1.49 (m, 3H).

- 30 **Ejemplo 17. Síntesis de 3-(3-(4-(ciclopropiletinil)-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [17-A, 17-B]**

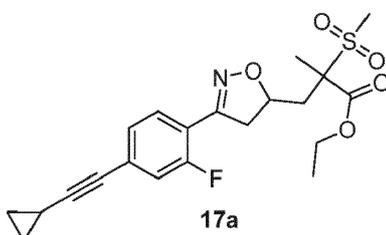


Esquema sintético



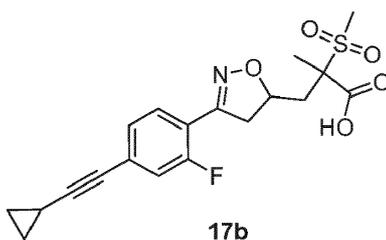
Reactivos: Etapa 1: DBU, dppb, PdCl₂ (PPh₃)₂, DMSO, 120 °C. Etapa 2: LiOH.H₂O, THF, MeOH, agua, temperatura ambiente. Etapa 3: NH₂O-THP, EDC.HCl, HOBT, N-metil morfolina, THF, temperatura ambiente. Etapa 4: 35.5 % de HCl ac., EtOH, temperatura ambiente.

- 5 Etapa 1. Síntesis de 3-(3-(4-(ciclopropilpropinil)-2-fluorofenil)-4,5-dihidro isoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoato de etilo [17a]



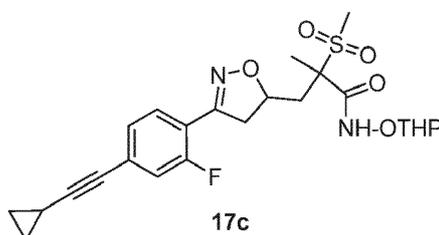
- 10 16b (0.6 g, 1.3 mmol, 1.0 equiv), ácido 3-ciclopropilpropiónico (0.3 g, 2.7 mmol, 2.0 equiv), 1,4-bis (difenilfosfino)butano (0.011 g, 0.027 mmol, 0.02 equiv) se agregaron en DMSO (10 mL). Se agregó DBU (0.41 g, 2.7 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se agregó PdCl₂ (PPh₃)₂ (0.009 g, 0.014 mmol, 0.01 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (20-22 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 17a (0.54 g, 93 % de rendimiento). LCMS (m/z): 422.4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.21 (m, 2H), 4.99 - 4.70 (m, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 3.21 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 3H), 2.61 (ddd, J = 18.2, 12.9, 9.6 Hz, 1H), 2.13 (ddd, J = 17.2, 14.2, 5.8 Hz, 1H), 1.71 - 1.50 (m, 4H), 1.24 (dt, J = 9.7, 7.1 Hz, 3H), 0.98 - 0.86 (m, 2H), 0.83 - 0.73 (m, 2H).

- 20 Etapa 2. Síntesis de ácido 3-(3-(4-(ciclopropilpropinil)-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoico [17b]



5 17a (0.54 g, 1.2 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (6 mL), MeOH (2 mL) y agua (2 mL). Se agregó LiOH.H₂O (0.08 g, 1.9 mmol, 1.5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó mediante solución acuosa de HCl 1.0 N hasta pH 3 to 4 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 17b (0.45 g, 83 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (m/z): 394.4 [M+H].

Etapa 3. Síntesis de 3-(3-(4-(ciclopropil-etinil)-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [17c]

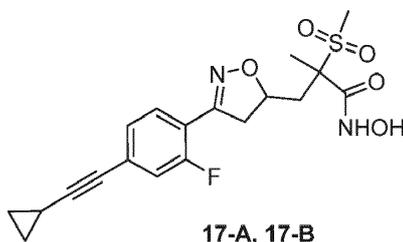


10 17b (0.45 g, 1.14 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (10 mL). Se agregaron N-metil morfolina (0.58 g, 5.71 mmol, 5.0 equiv), EDC.HCl (0.39 g, 2.05 mmol, 1.8 equiv), HOBT (0.23 g, 1.72 mmol, 1.5 equiv), O-(tetrahidro-2H-piran-2-il) hidroxilamina (0.27 g, 2.28 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (30-50 % EtOAc en Hexano) para producir el producto 17c (0.42 g, 75 % de rendimiento). LCMS (m/z): 491.5 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.46 (s, 1H), 7.67 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 29.9, 10.0 Hz, 2H), 5.12 (d, J = 29.4 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 25.4 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 36.4 Hz, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 3.05 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 4H), 1.56 (dd, J = 15.3, 8.9 Hz, 6H), 0.93 (dt, J = 6.3, 4.0 Hz, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H).

15

20

Etapa 4. Síntesis de 3-(3-(4-(ciclopropil-etinil)-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [17-A, 17-B]

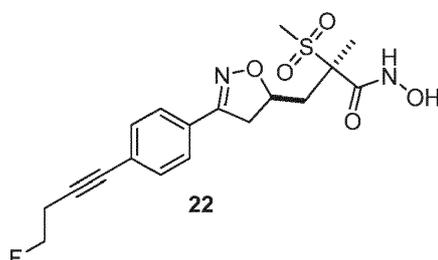


25 17c (0.42 g, 0.87 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en etanol (10 mL). Se agregó HCl ac. al 35.5% (0.2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el residuo crudo. El residuo crudo se purificó mediante purificación de HPLC preparativa para producir 17 como dos diastereómeros. 17-A: 0.080 g, 25.6 % de rendimiento, LCMS (m/z): 409.4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 27.7, 9.8 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 3.59 (dd, J = 16.8, 10.7 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 16.5, 7.5 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 19.7 Hz, 3H), 2.85 - 2.61 (m, 1H), 2.08 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.90 - 1.22 (m, 4H), 1.19 - 0.48 (m, 4H). 17-B: 0.070 g, 22.4 % de rendimiento. LCMS (m/z): 409.4 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.20 (m, 2H), 4.63 (dd, J = 15.5, 8.1 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 16.8, 10.1 Hz, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 3.11 - 2.88 (m, 3H), 2.67 (dd, J = 14.0, 3.1 Hz, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 1H), 1.77 - 1.33 (m, 4H), 1.05 - 0.64 (m, 4H).

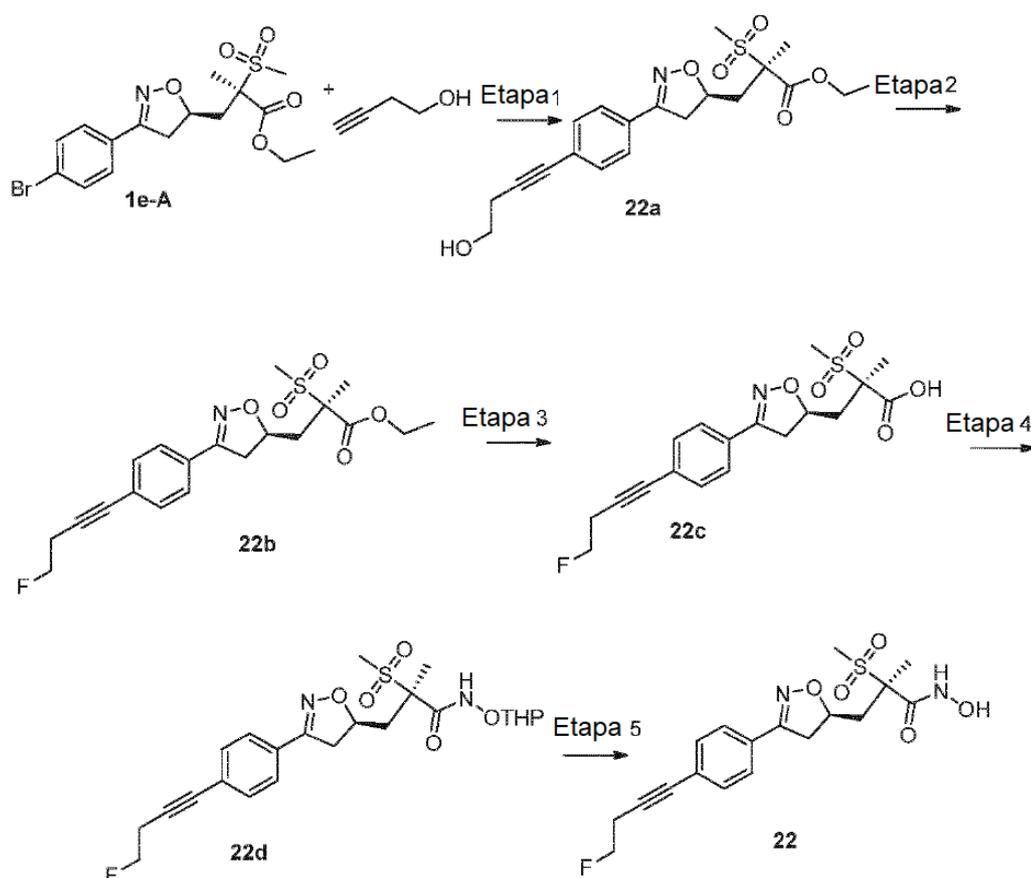
30

35

Ejemplo 22. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(4-fluorobut-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida 22



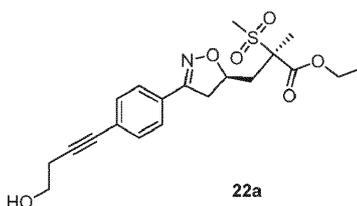
Esquema sintético



5

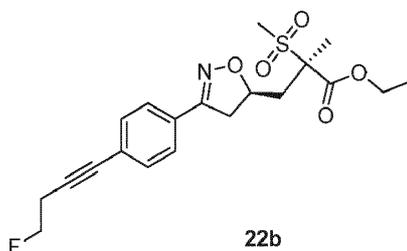
Reactivos: Etapa 1: Dietil amina, trifetil fosfina, CuI, PdCl₂ (pfp)₂, N,N-dimetilformamida, 100 °C. Etapa 2: DAST, diclorometano, -78 °C hasta temperatura ambiente. Etapa 3: LiOH.H₂O, THF, MeOH, agua, temperatura ambiente. Etapa 4: NH₂OTHP, EDC.HCl, HOBT, N-metil morfolina, THF, temperatura ambiente. Etapa 5: HCl (en IPA), MeOH, diclorometano, temperatura ambiente.

10 Etapa 1. Síntesis de 3-((R)-3-(4-(4-hidroxi-but-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoato de (R)-etilo [22a]



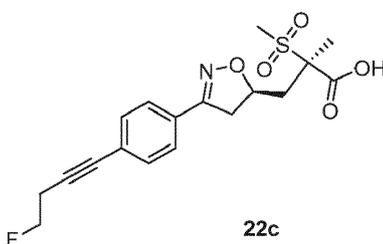
5 Se agregó (R)-1d-A (0.25 g, 0.59 mmol, 1.0 equiv) con dietil amina (10 mL) y N,N-dimetilformamida (2 mL). Se agregaron CuI (0.011 g, 0.059 mmol, 0.1 equiv), trifenil fosfina (0.031 g, 0.12 mmol, 0.2 equiv) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se agregaron PdCl₂ (pPh₃)₂ (0.02 g, 0.03 mmol, 0.05 equiv), but-3-in-1-ol (0.083 g, 1.19 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (50-55 % EtOAc/Hexano) para producir el producto 22a (0.2 g, 82 % de rendimiento). LCMS (m/z): 408.2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.63 (dd, *J* = 8.1, 4.3 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (td, *J* = 11.3, 3.3 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.65 - 3.53 (m, 3H), 3.22 - 3.06 (m, 4H), 2.59 (dd, *J* = 12.9, 6.1 Hz, 3H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.61 (d, *J* = 22.3 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 3-((R)-3-(4-(4-fluorobut-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoato de (R)-etilo [22b]



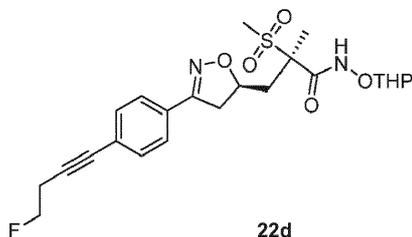
15 22a (0.18 g, 0.44 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en diclorometano (10 mL) y se enfrió hasta -78 °C. Se agregó DAST (0.14 g, 0.88 mmol, 2.0 equiv) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (25-30 % EtOAc/Hexano) para producir el producto 22b (0.08 g, 45 % de rendimiento). LCMS (m/z): 410.1 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.76 (ddd, *J* = 18.8, 8.4, 3.3 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 2H), 3.61 (dd, *J* = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 3.24 - 3.04 (m, 4H), 2.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 9.3, 5.2 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 22.2 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

25 Etapa 3. Síntesis de ácido (R)-3-((R)-3-(4-(4-fluorobut-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoico [22c]

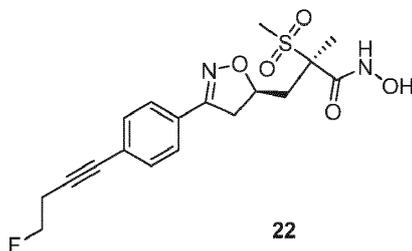


30 22b (0.08 g, 0.19 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (4 mL), MeOH (1 mL) y agua (1 mL). Se agregó LiOH·H₂O (0.024 g, 0.58 mmol, 3.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó mediante solución acuosa de HCl 1.0 N hasta pH 4 a 5 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 22c (0.065 g, 87 % de rendimiento). El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (m/z): 382.1 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14.03 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 22.8, 8.4 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 3.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 2.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.87 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.60 (s, 3H).

Etapa 4. Síntesis de (2R)-3-((R)-3-(4-(4-fluorobut-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [22d]



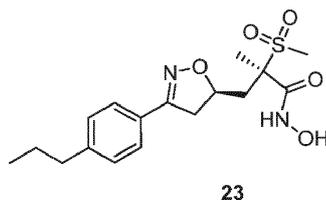
- 5 22c (0.065 g, 0.17 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (5 mL). Se agregaron N-metil morfolina (0.086 g, 0.852 mmol, 5.0 equiv), HOBT (0.027 g, 0.2 mmol, 1.2 equiv), O-(tetrahidro-2H-piran-2-il) hidroxilamina (0.04 g, 0.34 mmol, 2.0 equiv), EDC.HCl (0.048 g, 0.26 mmol, 1.5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel
- 10 (30-40 % EtOAc/Hexano) para producir el producto 22d (0.065 g, 79 % de rendimiento). LCMS (m/z): 498.3 [M+18]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.47 (s, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 23.0, 8.4 Hz, 2H), 4.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.05 (dt, *J* = 14.3, 9.8 Hz, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.15 (dd, *J* = 17.3, 7.7 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 2.90 (dt, *J* = 24.2, 6.1 Hz, 2H), 2.68 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J* = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 1.54 (s, 3H).
- 15 Etapa 5. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(4-fluorobut-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [22]



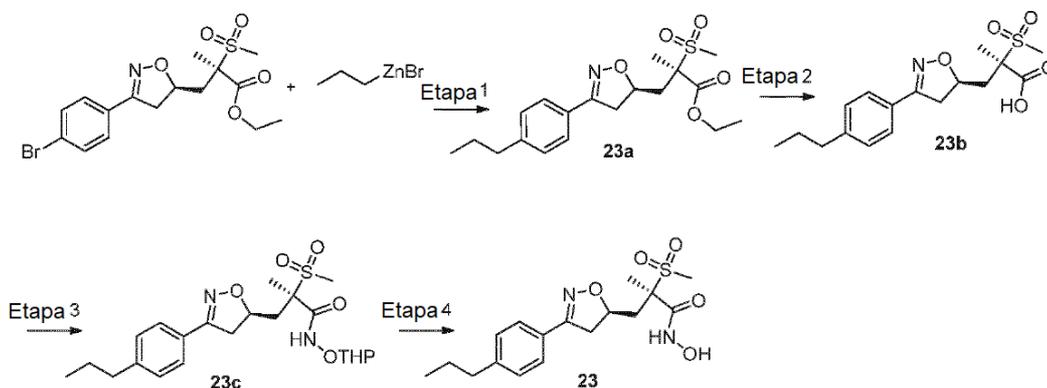
- 20 22d (0.065 g, 0.14 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en metanol (2 mL) y diclorometano (2 mL). Se agregó HCl al 10% (en IPA) (0.02 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua, se neutralizó mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se trituró con n-pentano/dietil éter. El solvente se decantó y el material restante se secó para producir el producto 22 (0.02 g, 38 % de rendimiento). LCMS (m/z): 397.2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 17.0, 10.5 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 17.0, 8.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.04 (dd, *J* = 14.0, 8.4 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H).
- 25

Ejemplo 23. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-propilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [23]

30

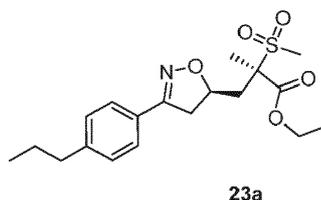


Esquema sintético



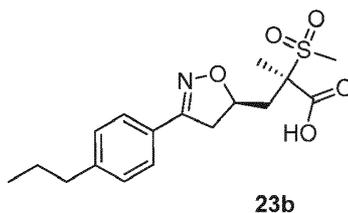
Reactivos: Etapa 1: CuI, PdCl₂ (dppf), THF, 160 °C (MW). Etapa 2: LiOH.H₂O, THF, MeOH, agua, temperatura ambiente. Etapa 3: NH₂OTHP, EDC.HCl, HOBT, N-metil morfolina, THF, temperatura ambiente. Etapa 4: HCl (en IPA), MeOH, diclorometano, 10 °C hasta temperatura ambiente.

- 5 Etapa 1. Síntesis de 2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-propilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanoato de (R)-etilo [23a]



- 10 (R)-1d-A (0.2 g, 0.47 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (1 mL). Se agregaron CuI (0.005 g, 0.024 mmol, 0.05 equiv), PdCl₂ (dppf) (0.017 g, 0.024 mmol, 0.05 equiv), bromuro de propilzinc (II) (5.0M en THF) (1.9 mL, 9.56 mmol, 20.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 160 °C durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (15 % EtOAc/Hexano) para producir el producto 23a (0.1 g, 55 % de rendimiento). LCMS (m/z): 382.2 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.72 (dt, J = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 4H), 2.59 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz, 3H), 2.17 (dd, J = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 1.71 - 1.53 (m, 5H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

- 20 Etapa 2. Síntesis de ácido (R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-propilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanoico [23b]

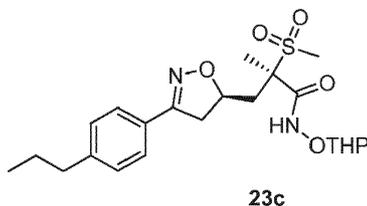


- 25 23a (0.1 g, 0.26 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (5 mL), MeOH (1 mL) y agua (1 mL). Se agregó LiOH.H₂O (0.022 g, 0.52 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó mediante solución acuosa de HCl 1.0 N hasta pH 3 a 4 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 23b (0.09 g, 97.8 % de rendimiento). LCMS (m/z): 354.2 [M+H]. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.77 - 4.68 (m, 1H), 3.58 (dd,

$J = 17.0, 10.3$ Hz, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 3.10 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.11 (dd, $J = 14.3, 8.5$ Hz, 1H), 1.63 - 1.46 (m, 5H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

Etapla 3. Síntesis de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-propilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [23c]

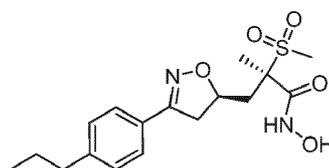
5



23c

23b (0.09 g, 0.25 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (5 mL). Se agregaron N-metil morfolina (0.13 g, 1.3 mmol, 5.0 equiv), HOBT (0.041 g, 0.31 mmol, 1.2 equiv), O-(tetrahydro-2H-piran-2-il) hidroxilamina (0.06 g, 0.5 mmol, 2.0 equiv), EDC.HCl (0.073 g, 0.38 mmol, 1.5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (30 % EtOAc/Hexano) para producir el producto 23c (0.09 g, 78.3 % de rendimiento). LCMS (m/z): 369.3 [M-THP]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.46 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.98 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 28.7, 6.2$ Hz, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 2H), 3.14 (dd, $J = 16.9, 8.0$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 2.67 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.06 (dd, $J = 14.3, 8.8$ Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.64 - 1.51 (m, 8H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

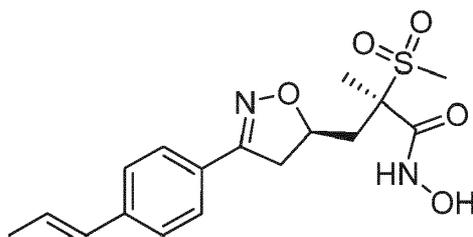
Etapla 4. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-propilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [23]



23

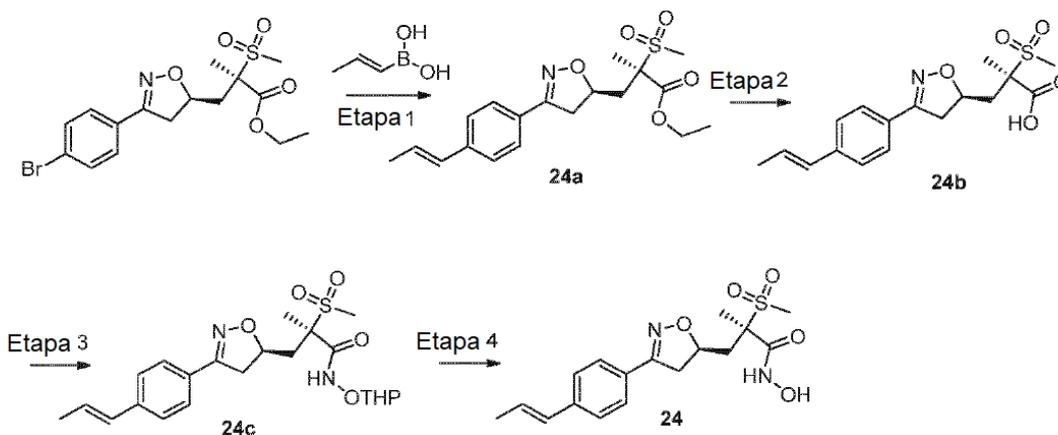
23c (0.09 g, 0.19 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en diclorometano (2 mL), metanol (0.5 mL) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C. Se agregó HCl al 10% (en IPA) (0.2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el residuo crudo. El residuo se trituró con n-pentano y dietil éter. El solvente se decantó y el sólido restante se secó bajo vacío para producir el producto 23 (0.043 g, 56.6 % de rendimiento). LCMS (m/z): 369.2 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.53 (dd, $J = 16.6, 10.0$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 16.7, 7.7$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.70 - 2.55 (m, 3H), 2.02 (dd, $J = 13.8, 8.1$ Hz, 1H), 1.60 (dd, $J = 16.0, 8.4$ Hz, 5H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

30 **Ejemplo 24. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-((E)-prop-1-en-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [24]**



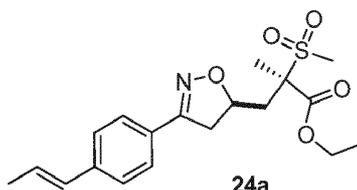
24

Esquema sintético



Reactivos: Etapa 1: Cs_2CO_3 , PdCl_2 (dppf), 1,4-dioxano, 100 °C. Etapa 2: $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, THF, MeOH, agua, temperatura ambiente. Etapa 3: NH_2OTHP , EDC.HCl, HOBT, N-metil morfolina, THF, temperatura ambiente. Etapa 4: HCl (en IPA), MeOH, diclorometano, temperatura ambiente.

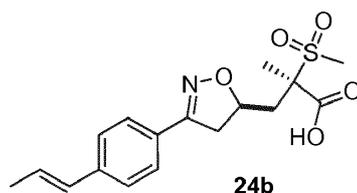
- 5 Etapa 1. Síntesis de 2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-((E)-prop-1-en-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanoato de (R)-etilo [24a]



- 10 (R)-1d-A (0.2 g, 0.48 mmol, 1.0 equiv) y Cs_2CO_3 (0.47 g, 1.43 mmol, 3.0 equiv) se agregaron en 1, 4-dioxano (10 mL). Se agregó ácido (E)-prop-1-en-1-ilborónico (0.05 g, 0.57 mmol, 1.2 equiv) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se agregó PdCl_2 (dppf) (0.024 g, 0.033 mmol, 0.07 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (25-35 % EtOAc/Hexano) para producir el producto 24a (0.15 g, 80 % de rendimiento). LCMS (m/z): 380.3 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 2H), 3.61 (dt, $J = 20.7, 10.3$ Hz, 1H), 3.24 - 3.00 (m, 4H), 2.60 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.87 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
- 15

Etapa 2. Síntesis de ácido (R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-((E)-prop-1-en-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanoico [24b]

20

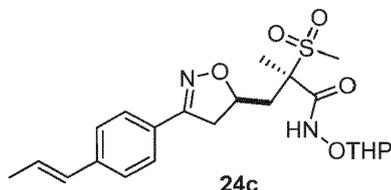


- 25 24a (0.15 g, 0.38 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (4 mL), MeOH (1 mL) y agua (1 mL). Se agregó $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.024 g, 0.57 mmol, 1.5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó mediante solución acuosa de HCl 1.0 N hasta pH 4 a 5 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 24b (0.11 g, 78 % de rendimiento). LCMS (m/z): 352.2 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 14.04 (s, 1H), 7.67 (s, 1H),

7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 6.51 - 6.34 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.62 (dt, $J = 16.9, 10.3$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 17.4, 9.7$ Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.56 (s, 1H), 2.16 (dd, $J = 11.8, 6.9$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J = 48.3, 43.2$ Hz, 3H), 1.60 (s, 3H).

Etapa 3. Síntesis de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-((E)-prop-1-en-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [24c]

5

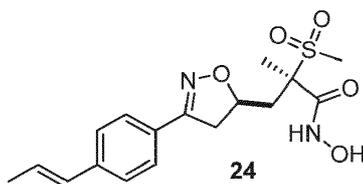


24b (0.11 g, 0.3 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (10 mL). Se agregaron N-metil morfolina (0.15 g, 1.5 mmol, 5.0 equiv), HOBT (0.048 g, 0.36 mmol, 1.2 equiv), O-(tetrahidro-2H-piran-2-il) hidroxilamina (0.071 g, 0.6 mmol, 2.0 equiv), EDC.HCl (0.086 g, 0.45 mmol, 1.5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 24c (0.11 g, 78 % de rendimiento). LCMS (m/z): 450.4 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.44 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 6.48 - 6.31 (m, 1H), 4.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 1H), 3.65 - 3.42 (m, 2H), 3.14 (dd, $J = 17.2, 8.5$ Hz, 1H), 3.02 (t, $J = 12.6$ Hz, 3H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.82 (dd, $J = 24.6, 5.3$ Hz, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.53 (s, 3H).

10

15

Etapa 4. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-((E)-prop-1-en-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [24]



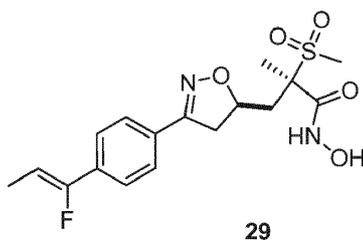
20

24c (0.11 g, 0.23 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en metanol (2 mL) y diclorometano (2 mL). Se agregó HCl al 10% (en IPA) (0.05 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se detuvo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el producto 24 (0.02 g, 23 % de rendimiento). LCMS (m/z): 367.1 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.52 - 6.35 (m, 2H), 4.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 17.0, 8.1$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.66 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J = 14.0, 8.4$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 1.59 (s, 3H).

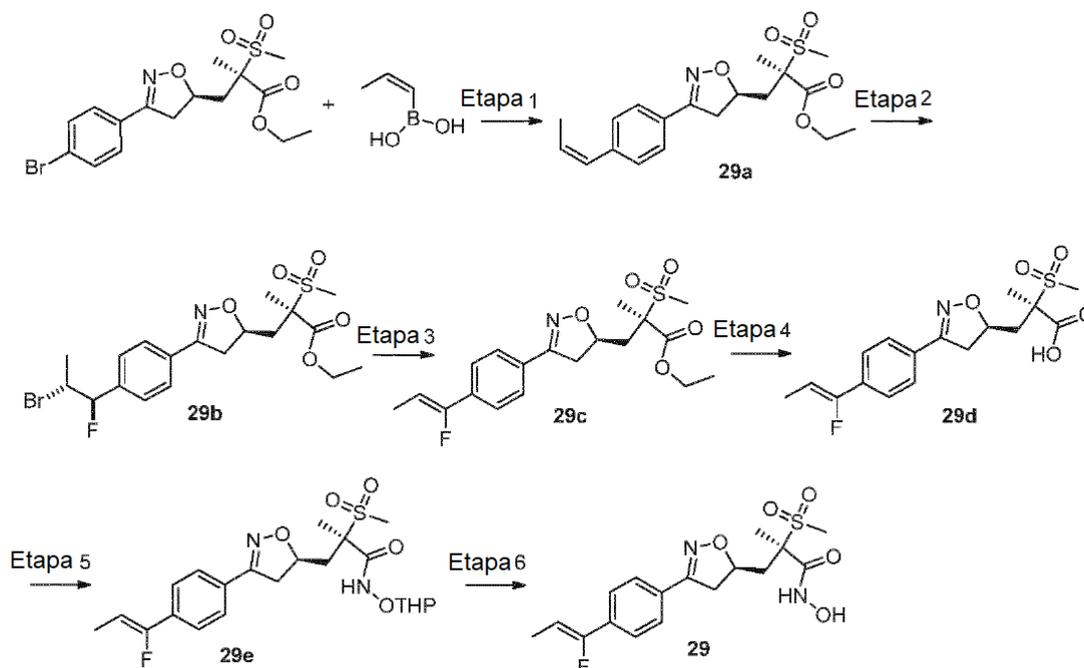
25

Ejemplo 29. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-((Z)-1-fluoroprop-1-en-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [29]

30



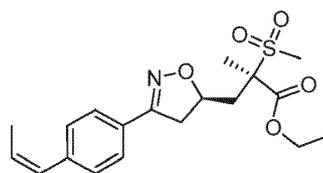
Esquema sintético



Reactivos: Etapa 1: PdCl₂ (dppf) Cs₂CO₃, 1, 4-dioxano, 110 °C. Etapa 2: NEt₃·3HF, NBS, diclorometano, 0 °C hasta temperatura ambiente. Etapa 3: DBU, 85 °C. Etapa 4: LiOH·H₂O, THF, MeOH, agua, temperatura ambiente. Etapa 5: NH₂OTHP, EDC·HCl, HOBT, N-metil morfolina, THF, temperatura ambiente. Etapa 6: HCl (en IPA), MeOH, diclorometano, temperatura ambiente.

5

Etapa 1. Síntesis de 2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-((Z)-prop-1-en-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanoato de (R)-etilo [29a]

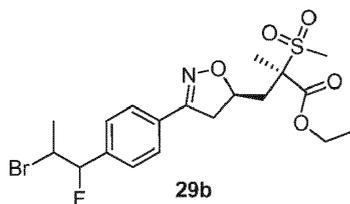


29a

- 10 (R)-1d-A (0.2 g, 0.47 mmol, 1.0 equiv), ácido (Z)-prop-1-en-1-ilborónico (0.053 g, 0.62 mmol, 1.3 equiv) se agregaron en 1, 4-dioxano (4 mL) en tubo sellado. Se agregó Cs₂CO₃ (0.47 g, 1.43 mmol, 3.0 equiv) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos. Se agregó PdCl₂ (dppf) (0.017 g, 0.023 mmol, 0.05 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (5 % MeOH/diclorometano) para producir el producto 29a (0.17 g, 93.7 % de rendimiento). LCMS (m/z): 380.6 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 5.92 - 5.82 (m, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.23 - 3.06 (m, 4H), 2.60 (dd, J = 14.4, 3.2 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 1.89 (dt, J = 7.3, 3.6 Hz, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

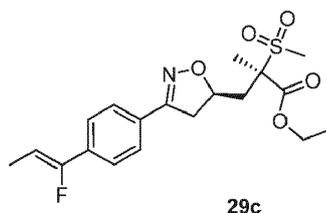
- 20 Etapa 2. Síntesis de 3-((5R)-3-(4-(2-bromo-1-fluoropropil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoato de (2R)-etilo [29b]

20



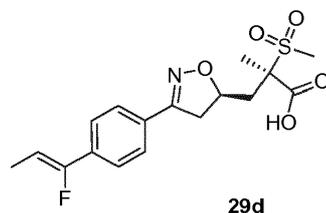
5 29a (0.17 g, 0.44 mmol, 1.0 equiv) se agregó en diclorometano (6 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregaron NEt₃·3HF (0.11 g, 0.66 mmol, 1.5 equiv) y NBS (0.086 g, 0.48 mmol, 1.1 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y la mezcla se neutralizó mediante NH₄OH. La mezcla se extrajo entonces con diclorometano. La capa orgánica se lavó con HCl 1.0 N y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (30-50 % EtOAc/Hexano) para producir el producto 29b (0.045 g, 20.9 % de rendimiento). LCMS (m/z): 480.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.77 - 7.58 (m, 2H), 7.56 - 7.20 (m, 2H), 5.64 (ddd, J = 44.4, 22.9, 6.1 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 17.0, 6.5 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.24 - 3.04 (m, 4H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.19 (dd, J = 14.3, 8.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.77 (m, 1H), 1.63 (q, J = 6.7 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 3-((R)-3-(4-((Z)-1-fluoroprop-1-en-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoato de (R)-etilo [29c]



15 29b (0.19 g, 0.39 mmol, 1.0 equiv) se agregó en DBU (0.06 g, 0.39 mmol, 1.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (30 % EtOAc/Hexano) para producir el producto 29c (0.09 g, 57.3 % de rendimiento). LCMS (m/z): 398.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.80 - 7.35 (m, 4H), 5.88 (dt, J = 46.1, 6.9 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 3.26 - 3.09 (m, 4H), 2.60 (dd, J = 14.4, 3.3 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 2.04 - 1.68 (m, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

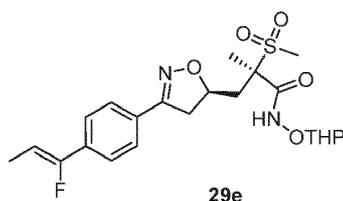
Etapa 4. Síntesis de ácido (R)-3-((R)-3-(4-((Z)-1-fluoroprop-1-en-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanoico [29d]



25 29c (0.09 g, 0.23 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (4 mL), MeOH (1 mL) y agua (1 mL). Se agregó LiOH·H₂O (0.01 g, 0.23 mmol, 1.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa fue acidificada mediante solución acuosa de HCl 1.0 N hasta pH 4 to 5 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto 29d (0.075 g, 90.4 % de rendimiento) que se usó sin purificación en la siguiente etapa. LCMS (m/z): 370.3 [M+H].

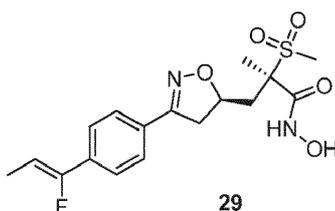
Etapa 5. Síntesis de (2R)-3-((R)-3-(4-((Z)-1-fluoroprop-1-en-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [29e]

35



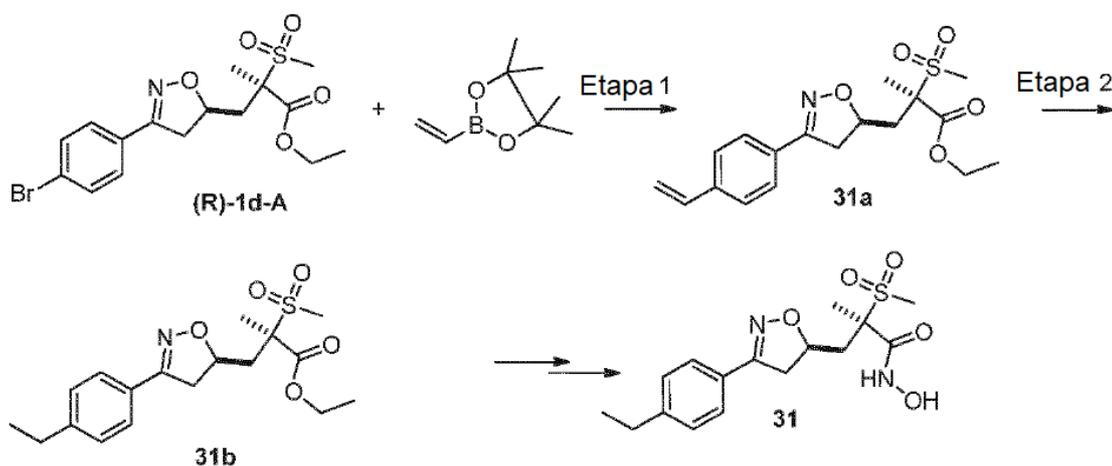
29d (0.075 g, 0.2 mmol, 1.0 equiv) se agregó en THF (5 mL). Se agregaron N-metil morfolina (0.1 g, 1.01 mmol, 5.0 equiv), HOBT (0.033 g, 0.24 mmol, 1.2 equiv), O-(tetrahydro-2H-piran-2-il) hidroxilamina (0.047 g, 0.41 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó EDC.HCl (0.058 g, 0.3 mmol, 1.5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el residuo crudo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (40 % EtOAc/Hexano) para producir el producto 29e (0.09 g, 94.7 % de rendimiento). LCMS (m/z): 385.3 [M-THP]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.47 (s, 1H), 7.87 - 7.53 (m, 4H), 5.88 (dd, *J* = 39.2, 7.1 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.58 (ddd, *J* = 28.7, 16.3, 11.2 Hz, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 3H), 2.68 (dd, *J* = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 2.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 3H), 1.62 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.27 - 1.20 (m, 3H).

Etapa 6. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-((Z)-1-fluoroprop-1-en-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [29]

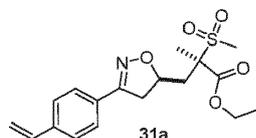


29e (0.09 g, 0.19 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en diclorometano (4 mL) y metanol (1 mL). Se agregó HCl al 10% (en IPA) (0.1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se trituró con diétil éter y n-pentano, el solvente se decantó para producir el residuo crudo. El residuo crudo se purificó mediante purificación de HPLC preparativa para producir el producto 29 como Z-isómero (0.022 g, 30 % de rendimiento). LCMS (m/z): 385.3 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.27 - 10.76 (m, 1H), 9.85 - 9.32 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 5.88 (dq, *J* = 39.3, 7.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 16.9, 10.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 17.1, 8.0 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 14.1 Hz, 3H), 2.65 (dd, *J* = 13.9, 3.4 Hz, 1H), 2.04 (dd, *J* = 14.0, 8.3 Hz, 1H), 1.78 (dd, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 3H), 1.58 (s, 3H).

31. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-etilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [31]



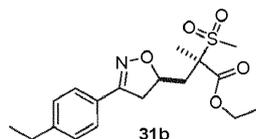
Etapa 1. Síntesis de (R)-2-metil-2-(metil sulfonil)-3-((R)-3-(4-vinilfenil)-4, 5-dihidroisoxazol-5-il) propanoato de etilo [31a]



5 (R)-1d-A (0.2 g, 0.48 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en 1, 4-dioxano (5 mL). Se agregaron 4, 4, 5, 5-Tetrametil-2-vinil-1, 3, 2-dioxaborolano (0.1 g, 0.62 mmol, 1.3 equiv), Cs₂CO₃ (0.47 g, 1.43 mmol, 3.0 equiv) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos. Se agregó PdCl₂ (dppf) (0.025 g, 0.033 mmol, 0.07 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto deseado 31 (0.16 g, 94 % de rendimiento). LCMS (m/z): 366.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.60 (dd, *J* = 28.7, 8.3 Hz, 4H), 6.78 (dd, *J* = 17.8, 10.9 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.16 (m, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.31 - 2.98 (m, 4H), 2.60 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Etapa 2. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-etilfenil)-4, 5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metil sulfonil) propanoato de etilo [31b]

15



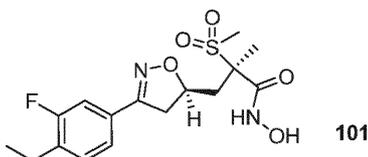
31a (0.16 g, 0.45 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en metanol (5 mL). Se agregó Pd/C (0.02 g) a la solución y el H₂ (gas) se purgó en la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para producir un residuo crudo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (20 % EtOAc/Hexano) para producir el producto deseado 31b (0.13 g, 78 % de rendimiento). LCMS (m/z): 368.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (dd, *J* = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 4H), 2.64 (dd, *J* = 15.3, 7.8 Hz, 3H), 2.17 (dd, *J* = 14.3, 8.4 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-etilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [31]

25

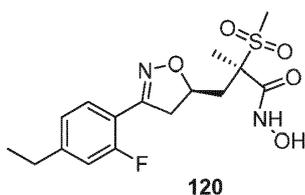
El etil éster 31b se convirtió a compuesto 31 mediante los procedimientos descritos para la síntesis de 2-A. LCMS (m/z): 355.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.56 (dd, *J* = 17.1, 10.3 Hz, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.64 (dd, *J* = 14.8, 7.7 Hz, 3H), 2.03 (dd, *J* = 13.4, 8.8 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.20 (dd, *J* = 17.7, 10.2 Hz, 3H).

30 101. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-etil-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [101]



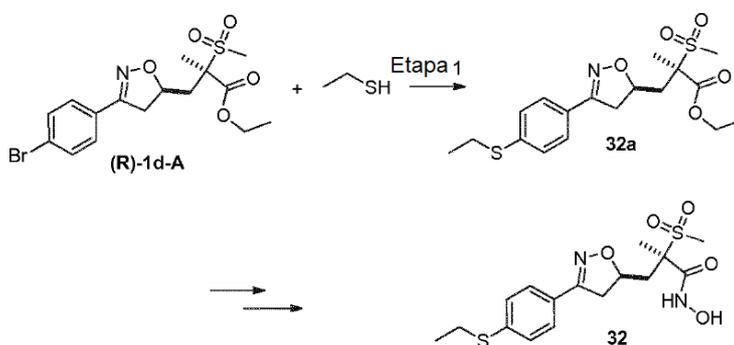
35 El compuesto 101 se sintetizó mediante el proceso del ejemplo 31. LCMS (m/z): 373.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) 1.23 (t, *J* = 7.56 Hz, 3 H) 1.69 (s, 3 H) 2.22 (dd, *J* = 14.18, 8.66 Hz, 1 H) 2.55 - 2.81 (m, 3 H) 3.01 (s, 3 H) 3.11 (dd, *J* = 16.92, 8.36 Hz, 1 H) 3.54 (dd, *J* = 16.92, 10.37 Hz, 1 H) 4.56 - 4.87 (m, 1 H) 7.19 - 7.47 (m, 3 H)

120. (R)-3-((R)-3-(4-etil-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [120]

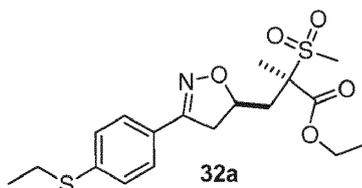


5 El compuesto 120 se sintetizó mediante el proceso del ejemplo 31. LCMS (m/z): 373.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) 1.24 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 1.96 (dt, J=4.69, 2.35 Hz, 4 H) 2.17 (dd, J=13.89, 3.72 Hz, 1 H) 2.63 - 2.82 (m, 4 H) 3.01 (s, 3 H) 3.19 (ddd, J=17.22, 7.43, 1.96 Hz, 1 H) 3.61 (ddd, J=17.22, 10.17, 1.96 Hz, 1 H) 4.86 (dt, J=7.14, 3.28 Hz, 1 H) 6.94 - 7.23 (m, 2 H) 7.68 (t, J=8.02 Hz, 1 H) 9.35 - 9.67 (m, 1 H)

32. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(etiltilio)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [32]



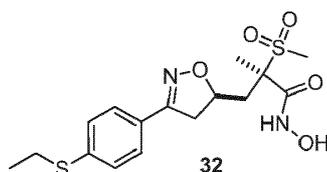
10 Etapa 1. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(etiltilio) fenil)-4, 5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metil sulfonil) propanoato de etilo [32a]



15 K₂CO₃ (0.07 g, 0.48 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en xileno (4 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó gota a gota etanotiol (0.15 g, 2.39 mmol, 5.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. (R)-1d-A (0.2 g, 0.48 mmol, 1.0 equiv), Pd₂(dba)₃ (0.022 g, 0.024 mmol, 0.05 equiv), xantphos (0.028 g, 0.048 mmol, 0.1 equiv) se agregaron en xileno (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Esta solución se agregó al anterior tiolato de potasio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir un residuo crudo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (60 % EtOAc/Hexano) para producir el producto deseado 32a (0.17 g, 86.2 % de rendimiento).

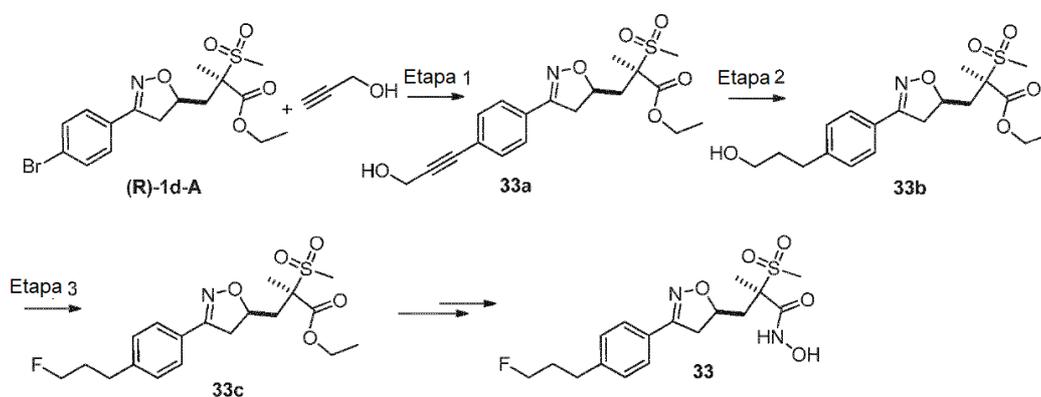
20 LCMS (m/z): 400.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.60 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.73 (dd, J = 15.3, 8.0 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 4H), 3.07 - 3.00 (m, 2H), 2.59 (dd, J = 14.4, 3.2 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.27 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 3H).

25 Etapa 2. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(etiltilio)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [32]

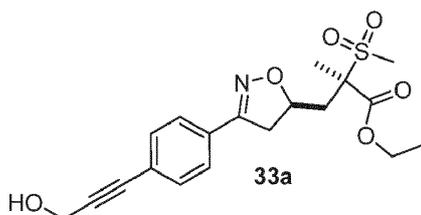


5 El etil éster 32a se convirtió a compuesto 31 mediante los procedimientos descritos para la síntesis de 2-A. LCMS (m/z): 387.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 17.0, 8.0 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 13.9, 6.6 Hz, 5H), 2.65 (dd, J = 14.0, 3.1 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

33. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(3-fluoropropil) fenil)-4, 5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metil sulfonil) propanamida [33]

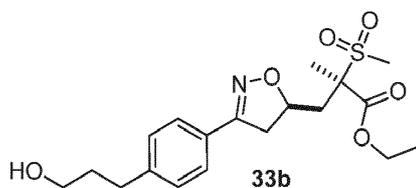


10 Etapa 1. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(3-hidroxi)prop-1-in-1-il) fenil)-4, 5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metil sulfonil) propanoato de etilo [33a]



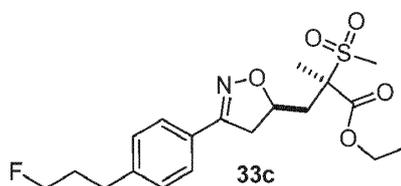
15 (R)-1d-A (0.3 g, 0.72 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en dietil amina: N,N-dimetilformamida (5:1) (20 mL). Se agregaron Cul (0.013 g, 0.071 mmol, 0.1 equiv), trifenilfosfina (0.037 g, 0.14 mmol, 0.2 equiv) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos. Se agregaron PdCl₂ (pPh₃)₂ (0.024 g, 0.035 mmol, 0.05 equiv), prop-2-in-1-ol (0.06 g, 1.07 mmol, 1.5 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir un residuo crudo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (65-70 % EtOAc/Hexano) para producir el producto 33a (0.27 g, 87.1 % de rendimiento). LCMS (m/z): 394.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.27 - 3.07 (m, 4H), 2.61 (s, 1H), 2.19 (dd, J = 14.5, 8.5 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

25 Etapa 2. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(3-hidroxi)propil) fenil)-4, 5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metil sulfonil) propanoato de etilo [33b]



33a (0.27 g, 0.68 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en metanol (10 mL). Se agregó Pd/C (10%) (0.027 g) a la solución y el H₂ (gas) se purgó en la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con metanol y el filtrado se concentró para producir el producto deseado 33b (0.2 g, 73.5 % de rendimiento). LCMS (m/z): 398.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.58 (s, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.79 - 4.69 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (dd, *J* = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 10.4, 6.1 Hz, 2H), 3.18 - 3.16 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.59 (dd, *J* = 14.6, 3.4 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(3-fluoropropil) fenil)-4, 5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metil sulfonil) propanoato de etilo [33c]

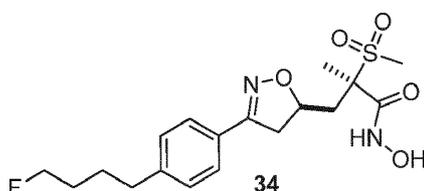


33b (0.15 g, 0.38 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en diclorometano (18 mL) y se enfrió hasta -78 °C. Se agregó gota a gota DAST (0.12 g, 0.75 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se detuvo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir un residuo crudo. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (30-35 % EtOAc/Hexano) para producir el producto deseado 33c (0.1 g, 49.8 % de rendimiento). LCMS (m/z): 400.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 4H), 2.74 - 2.69 (m, 1H), 2.59 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H), 2.18 (dt, *J* = 15.8, 6.5 Hz, 2H), 2.00 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.26 (dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 3H).

Etapa 4. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(3-fluoropropil) fenil)-4, 5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metil sulfonil) propanamida [33]

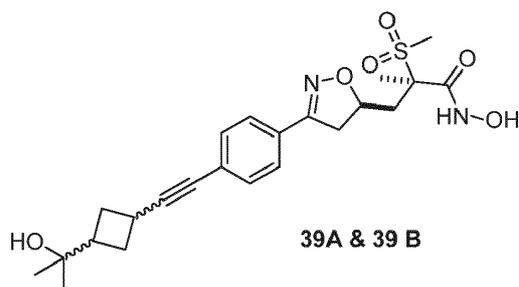
El etil éster 33ca se convirtió a compuesto 33 mediante los procedimientos descritos para la síntesis de 2-A. LCMS (m/z): 387.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.15 - 10.72 (m, 1H), 9.51 - 9.09 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.65 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.00 (dd, *J* = 29.9, 21.4 Hz, 3H), 1.58 (s, 3H).

34. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(4-fluorobutil) fenil)-4, 5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metil sulfonil) propanamida [34]



El compuesto 34 se sintetizó mediante el proceso del ejemplo 33. LCMS (m/z): 401.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.19 - 3.00 (m, 4H), 2.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.63 (d, *J* = 31.6 Hz, 7H).

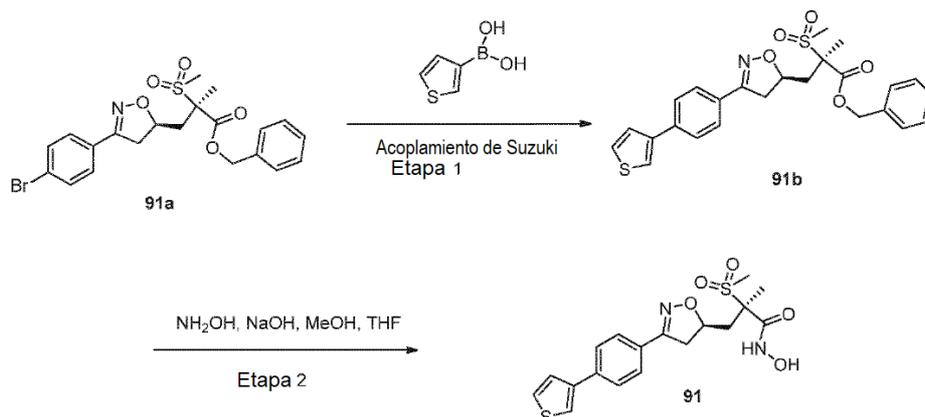
39. Síntesis de Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4-((3-(2-hidroxiopropan-2-il) ciclobutil) etinil) fenil)-4, 5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metil sulfonil) propanamida [39A & 39B]



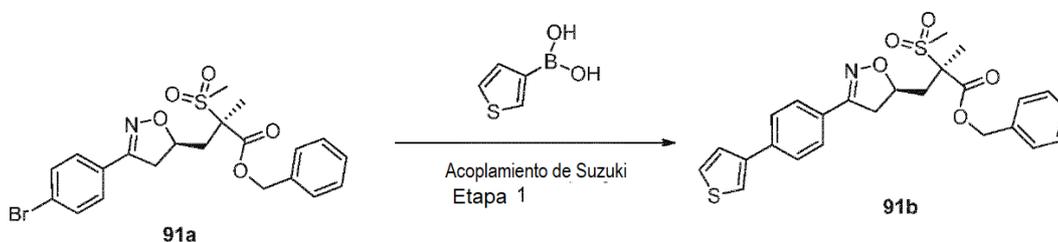
- 5 39A (0.065 g, 21.9 % de rendimiento). LCMS (m/z): 463.6 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.64 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.66 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 18.1, 8.3 Hz, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.01 (s, 6H). 39B (0.055 g, 18.6 % de rendimiento). LCMS (m/z): 463.6 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.21 - 10.94 (m, 1H), 9.45 - 9.16 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.56 (dd, *J* = 17.1, 10.5 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 17.2, 7.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 2.15 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 0.97 (s, 6H).

Los compuestos 40-122 se sintetizaron mediante uno de los siguientes métodos. Método A.

- 10 Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-3-((R)-3-(4-(tiofen-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [91]

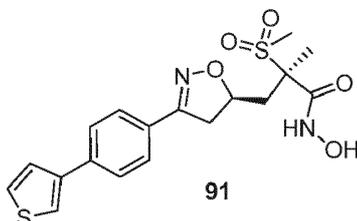


- 15 Etapa 1. Síntesis de 2-metil-2-(metilsulfonyl)-3-((R)-3-(4-(tiofen-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanoato de (R)-bencilo [91b]



- 20 A una mezcla de 3-((R)-3-(4-bromofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoato de (R)-bencilo (91a, 70 mg, 0.146 mmol) y ácido tiofen-3-ilborónico (37.3 mg, 0.291 mmol) en DME (2 mL) se agregó aducto de PdCl₂ (dppf).CH₂Cl₂ (11.90 mg, 0.015 mmol), seguido de Na₂CO₃ (46.3 mg, 0.437 mmol) y agua (0.5 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó a 110 °C durante 10 min usando reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc/heptano, 10 a 80%) para dar el producto 91b (29 mg, 41.2 % de rendimiento). LCMS: m/e: 484.3 [M+H]⁺.

Etapa 2: Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-3-((R)-3-(4-(tiofen-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [91]

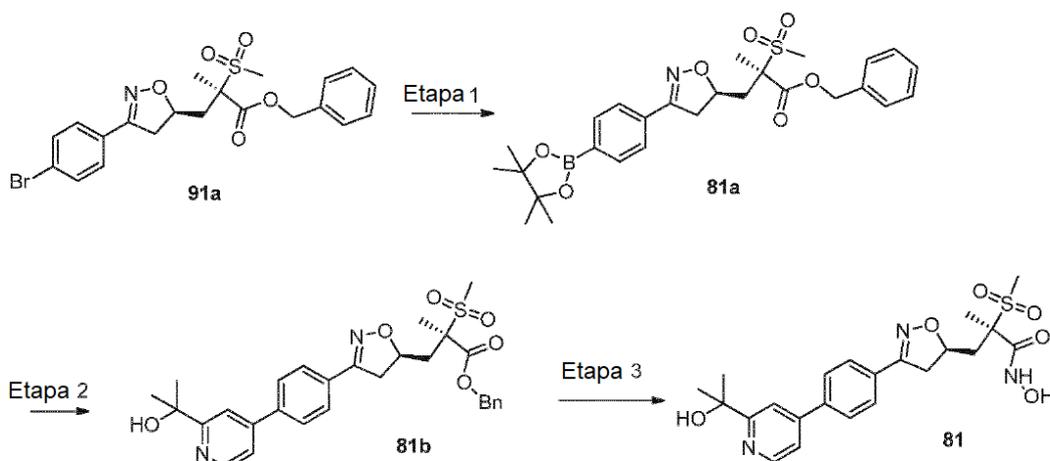


- 5 El compuesto 91 podría sintetizarse a partir de 91a mediante el procedimiento de 2-A o mediante el siguiente procedimiento de una etapa.

A una mezcla de 91a y NH_2OH (0.091 mL, 50% en agua, 2.89 mmol) en THF (0.15 mL) y MeOH (0.30 mL) se agregó NaOH (23.16 mg, 0.579 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se purificó en HPLC en fase reversa para producir el producto 91 (9 mg, 0.021 mmol, 36.5 % de rendimiento). LCMS: m/e: 409.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 1.58 (s, 4 H) 1.93 - 2.14 (m, 2 H) 2.59 - 2.74 (m, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.09 - 3.23 (m, 2 H) 3.49 - 3.67 (m, 1 H) 4.50 - 4.80 (m, 2 H) 7.66 (d, $J=7.68$ Hz, 4 H) 7.80 (s, 2 H) 7.88 - 8.08 (m, 1 H) 9.14 - 9.39 (m, 1 H) 10.84 - 11.19 (m, 1 H)

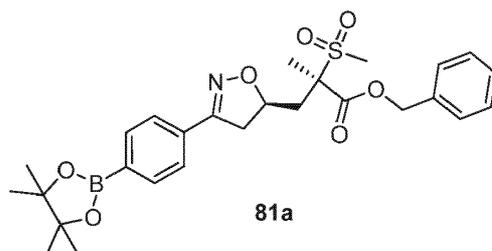
Método B.

15 Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [81]



Etapa 1. Síntesis de 2-metil-2-(metilsulfonyl)-3-((R)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanoato de (R)-bencilo [81a]

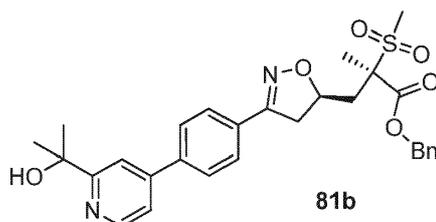
20



Una solución de 91a (140 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv), pinacol diboron (81 mg, 0.32 mmol, 1.1 equiv) y acetato de potasio (86 mg, 0.87 mmol, 3.0 equiv) en 1, 4-dioxano (1.5 mL) se desgasificó durante 5 minutos. Se agregó PdCl_2 (dppf). CH_2Cl_2 (12 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a

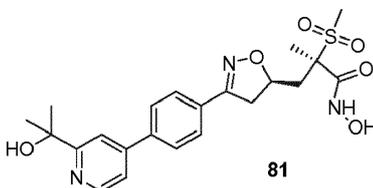
100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (20-75 % EtOAc en Hexano) para producir 81a (145 mg, 94 % de rendimiento). LCMS (m/z): 528.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 5H), 5.32 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.79 (qd, *J* = 8.3, 3.5 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.61 (dd, *J* = 14.2, 3.4 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J* = 14.2, 8.4 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

Etapa 2: Síntesis de 3-((R)-3-(4-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoato de (R)-bencilo [81b]



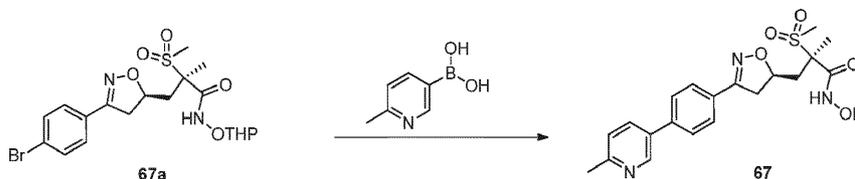
81a (60 mg, 0.114 mmol, 1.0 equiv), 2-(4-bromopiridin-2-il)propan-2-ol (0.32 mmol, 1.2 equiv) y acetato de potasio (60 mg, 0.284 mmol, 2.5 equiv) se disolvieron en THF (0.6 mL)/H₂O (0.3 mL) y se desgasificaron durante 5 minutos. Se agregó PdCl₂ (dppf).CH₂Cl₂ (10 mg, 0.012 mmol, 0.1 equiv) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (25-100 % EtOAc en Hexano) para dar el producto (32 mg, 52 % de rendimiento). LCMS (m/z): 537.3 [M+H]⁺.

Etapa 3. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [81]



El compuesto 81 se sintetizó a partir de 81b mediante el procedimiento descrito para la síntesis de 91 etapa 2. LCMS (m/z): 462.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.04 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.76 - 4.61 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 17.1, 8.1 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.06 (dd, *J* = 13.8, 8.6 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).

Método C: Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-3-((R)-3-(4-(6-metilpiridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-(metilsulfonyl)propanamida [67]

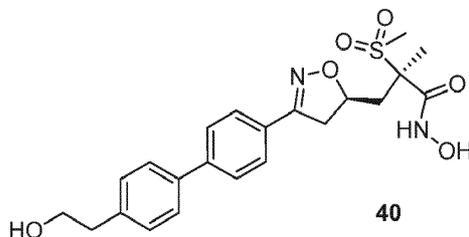


El compuesto 67a se sintetizó a partir de 91a mediante el procedimiento descrito en la síntesis de 2-A. Una mezcla 67a (40 mg, 0.082 mmol), ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico (22.39 mg, 0.163 mmol), aducto de PdCl₂ (dppf).CH₂Cl₂ (6.67 mg, 8.17 μmol) y Na₂CO₃ (26.0 mg, 0.245 mmol) in DME (3 mL) se agitó a 110 °C durante 15 min usando reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El material crudo se disolvió en MeOH (5.0 mL) seguido de HCl 4.0 N en dioxano (1.0 mL). La mezcla resultante se agitó durante 25 min y luego se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC n fase reversa para dar el producto 67 (22 mg, 61.2 % de rendimiento). LCMS (m/z): 418.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.50 - 1.67 (m, 3 H) 2.05 (dd, *J*=13.99, 8.41 Hz, 1 H) 2.59 - 2.74 (m, 4 H) 2.99 -

3.10 (m, 3 H) 3.18 (dd, $J=17.07, 8.12$ Hz, 2 H) 3.61 (dd, $J=16.99, 10.39$ Hz, 3 H) 4.66 (d, $J=7.09$ Hz, 2 H) 7.64 - 7.97 (m, 5 H) 8.43 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H) 8.99 (d, $J=1.61$ Hz, 1 H) 11.04 (br. s., 1 H)

40. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(2-hidroxi-etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [40]

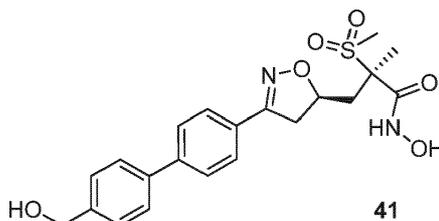
5



El compuesto 40 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 447.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.59 (s, 3 H) 1.89 - 2.14 (m, 1 H) 2.59 - 2.71 (m, 1 H) 2.75 (t, $J=6.94$ Hz, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.18 (d, $J=8.17$ Hz, 1 H) 3.47 - 3.73 (m, 3 H) 4.64 (br. s., 2 H) 7.31 (d, $J=8.12$ Hz, 2 H) 7.61 (d, $J=8.12$ Hz, 2 H) 7.65 - 7.80 (m, 4 H) 9.25 (s, 1 H) 11.03 (s, 1 H)

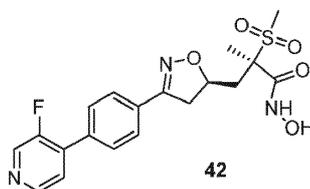
10

41. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida



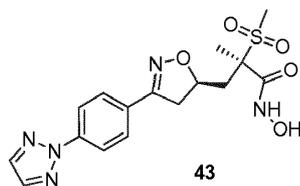
15 El compuesto 41 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 433.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.59 (s, 3 H) 2.05 (dd, $J=14.06, 8.34$ Hz, 1 H) 2.66 (dd, $J=14.06, 3.35$ Hz, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.16 (dd, $J=17.04, 8.09$ Hz, 1 H) 3.59 (dd, $J=16.95, 10.29$ Hz, 1 H) 4.53 (s, 2 H) 4.63 (dd, $J=10.27, 3.13$ Hz, 1 H) 5.07 - 5.42 (m, 1 H) 7.41 (d, $J=8.12$ Hz, 2H) 7.61 - 7.84 (m, 6 H) 9.26 (s, 1 H) 11.04 (s, 1 H)

20 42. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [42]



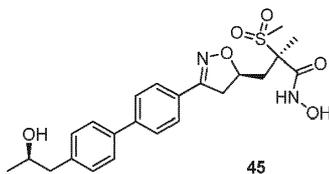
25 El compuesto 42 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 422.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11.05 (s, 1H), 8.69 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 4H), 7.69 (dd, $J=7.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.68 (ddt, $J=11.8, 8.6, 3.7$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J=17.0, 10.4$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J=17.1, 8.2$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.61 (s, 3H).

43. (R)-3-((R)-3-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [43]



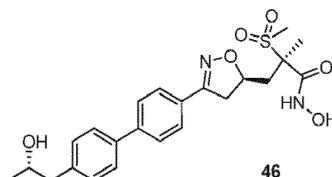
LCMS (m/z): 394.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11.04 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.64 (dd, J = 13.4, 5.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 17.1, 8.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.05 (dd, J = 14.0, 8.5 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H).

- 5 45. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-((R)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida



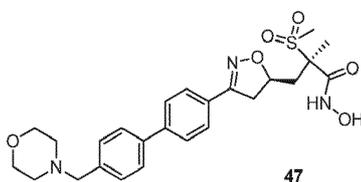
- 10 El compuesto 45 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 461.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.04 (d, J=6.11 Hz, 3 H) 1.59 (s, 3 H) 1.95 - 2.16 (m, 1 H) 2.68 (s, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 3.12 - 3.22 (m, 2 H) 3.51 - 3.69 (m, 2 H) 3.73 - 3.93 (m, 1 H) 4.48 - 4.71 (m, 1 H) 7.29 (d, J=8.17 Hz, 2 H) 7.53 - 7.82 (m, 6 H) 11.03 (s, 1 H)

46. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-((S)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida



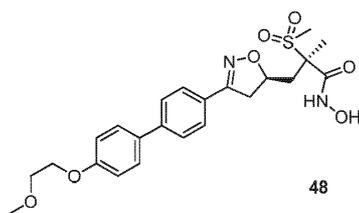
- 15 El compuesto 46 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 461.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.04 (d, J=6.11 Hz, 3 H) 1.59 (s, 3 H) 2.05 (dd, J=14.18, 8.22 Hz, 1 H) 2.54 - 2.76 (m, 3 H) 2.97 - 3.08 (m, 3H) 3.16 (dd, J=17.02, 8.12 Hz, 1 H) 3.59 (dd, J=16.92, 10.27 Hz, 7 H) 3.77 - 3.93 (m, 2 H) 4.51 - 4.74 (m, 1 H) 7.29 (d, J=8.12 Hz, 2 H) 7.54 - 7.82 (m, 6 H) 11.04 (br. s., 1 H)

- 20 47. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida



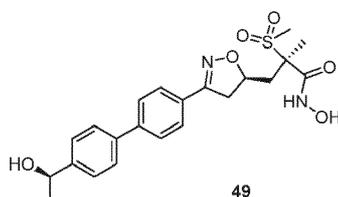
- 25 El compuesto 47 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 502.5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.59 (s, 3 H) 1.93 - 2.16 (m, 1 H) 2.60 - 2.74 (m, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.08 - 3.22 (m, 4 H) 3.54 - 3.70 (m, 3 H) 3.84 - 4.05 (m, 2 H) 4.39 (br. s., 2 H) 4.56 - 4.78 (m, 1 H) 7.43 - 7.97 (m, 8 H) 9.06 - 9.38 (m, 1 H) 9.69 - 10.06 (m, 1 H) 11.04 (s, 1 H)

- 30 48. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(2-metoxietoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida



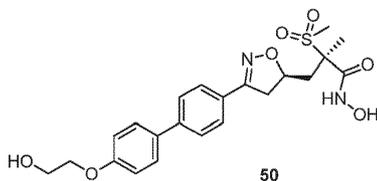
- 5 El compuesto 48 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 477.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.59 (s, 3 H) 2.06 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 2.65 (br. s., 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.15 (dd, J=17.04, 8.09 Hz, 1 H) 3.52 - 3.63 (m, 1 H) 3.63 - 3.72 (m, 2 H) 4.05 - 4.24 (m, 2 H) 4.49 - 4.76 (m, 1 H) 7.03 (d, J=8.75 Hz, 2 H) 7.47 - 7.81 (m, 6 H) 9.08 - 9.41 (m, 1 H) 11.03 (s, 1 H)

49. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(2-hidroxi-1-metil)fenil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida



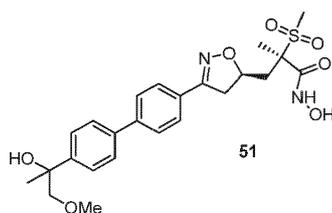
- 10 El compuesto 49 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 447.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.19 - 1.40 (m, 3 H) 1.50 - 1.66 (m, 3 H) 1.93 - 2.13 (m, 1 H) 2.57 - 2.77 (m, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.10 - 3.24 (m, 2 H) 3.50 - 3.74 (m, 1 H) 4.52 - 4.68 (m, 1 H) 4.69 - 4.85 (m, 1 H) 4.99 - 5.38 (m, 1 H) 7.30 - 7.54 (m, 2 H) 7.58 - 7.90 (m, 5 H) 9.02 - 9.48 (m, 1H) 10.92 - 11.17 (m, 1 H)

15 50. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(2-hidroxi-etoxi)-[1,1'-bifenil]-4-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida



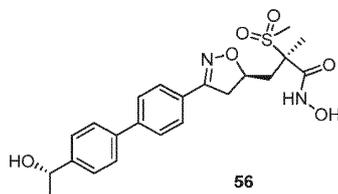
- 20 El compuesto 50 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 463.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.59 (s, 3 H) 2.04 (dd, J=14.04, 8.36 Hz, 1 H) 2.66 (dd, J=13.96, 3.35 Hz, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.15 (dd, J=16.99, 8.14 Hz, 2 H) 3.58 (dd, J=16.97, 10.32 Hz, 2 H) 3.72 (t, J=4.96 Hz, 2 H) 4.02 (t, J=4.99 Hz, 2 H) 4.46 - 4.72 (m, 1 H) 7.03 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.59 - 7.79 (m, 6 H) 11.03 (s, 1 H)

51. (2R)-N-hidroxi-3-((5R)-3-(4'-(2-hidroxi-1-metoxipropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [51]



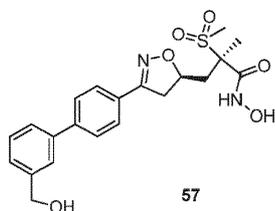
- 25 El compuesto 51 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 491.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11.06 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 17.0, 8.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.68 (dd, J = 14.2, 3.6 Hz, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).

56. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-((S)-1-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida



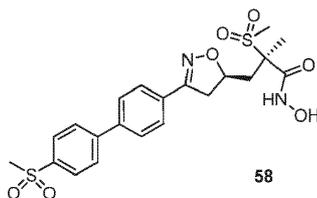
5 El compuesto 56 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 447.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.27 - 1.38 (m, 3 H) 1.97 - 2.14 (m, 1 H) 2.62 - 2.73 (m, 1 H) 2.98 - 3.08 (m, 3 H) 3.10 - 3.22 (m, 2 H) 3.51 - 3.67 (m, 2 H) 4.54 - 4.69 (m, 1 H) 4.70 - 4.82 (m, 1 H) 5.08 - 5.29 (m, 1 H) 7.32 - 7.49 (m, 2 H) 7.60 - 7.67 (m, 2 H) 7.68 - 7.82 (m, 3 H)

10 57. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida



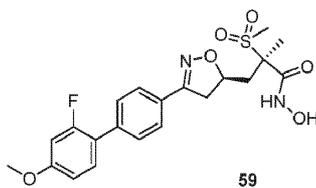
15 El compuesto 57 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 433.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.59 (s, 3 H) 1.92 - 2.16 (m, 1 H) 2.58 - 2.73 (m, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.11 - 3.22 (m, 2 H) 3.48 - 3.59 (m, 1 H) 4.56 (s, 2 H) 4.59 - 4.72 (m, 1 H) 7.24 - 7.37 (m, 1 H) 7.37 - 7.49 (m, 1 H) 7.73 (d, J=4.11 Hz, 6 H) 10.88 - 11.18 (m, 1 H)

58. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida



20 El compuesto 58 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 481.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.51 - 1.68 (m, 3 H) 1.90 - 2.18 (m, 2 H) 2.59 - 2.78 (m, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.10 - 3.20 (m, 1 H) 3.25 (s, 4 H) 3.53 - 3.74 (m, 1 H) 4.54 - 4.79 (m, 1 H) 7.70 - 7.82 (m, 2 H) 7.82 - 7.90 (m, 2 H) 7.92 - 8.12 (m, 4 H) 9.12 - 9.37 (m, 1 H) 10.93 - 11.13 (m, 1 H)

25 59. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida

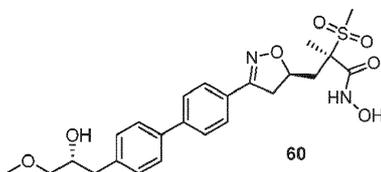


El compuesto 59 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 451.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.44 - 1.66 (m, 3 H) 2.05 (dd, J=14.06, 8.34 Hz, 1 H) 2.40 - 2.53 (m, 4 H) 2.66 (dd, J=14.04, 3.33 Hz, 27H) 2.99 -

3.07 (m, 2 H) 3.16 (dd, $J=17.02, 8.12$ Hz, 1 H) 3.59 (dd, $J=16.97, 10.27$ Hz, 1 H) 3.74 - 3.87 (m, 2 H) 4.63 (dd, $J=10.17, 3.28$ Hz, 1H) 6.80 - 7.05 (m, 2 H) 7.42 - 7.77 (m, 6 H) 9.01 - 9.09 (m, 1 H) 11.04 (s, 1 H)

60. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(R)-2-hidroxi-3-metoxipropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [60]

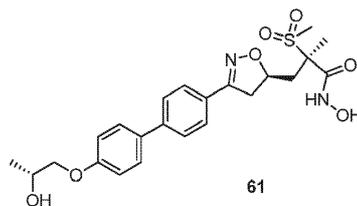
5



El compuesto 60 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 491.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.06 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.69 - 4.62 (m, 1H), 3.81 (dd, $J = 7.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 17.0, 10.4$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.26 - 3.23 (m, 2H), 3.18 (dd, $J = 17.0, 8.1$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.78 (dd, $J = 13.6, 4.7$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 13.6, 7.7$ Hz, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.60 (s, 3H).

10

61. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(R)-2-hidroxi-3-propoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida

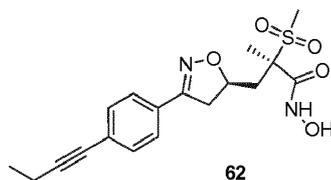


15

El compuesto 61 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 477.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.15 (d, $J=6.26$ Hz, 3 H) 1.59 (s, 3 H) 1.93 - 2.14 (m, 1 H) 2.54 - 2.74 (m, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.09 - 3.24 (m, 2H) 3.49 - 3.67 (m, 1 H) 3.75 - 3.89 (m, 2 H) 3.89 - 4.03 (m, 1 H) 4.52 - 4.76 (m, 1 H) 7.02 (d, $J=8.75$ Hz, 2 H) 7.49 - 7.81 (m, 6 H) 9.02 - 9.42 (m, 1H) 10.85 - 11.19 (m, 1 H)

20

62. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(but-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [62]

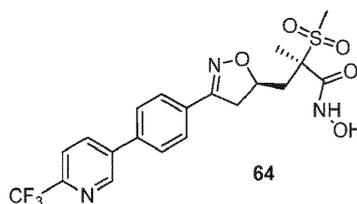


25

El compuesto 62 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 379.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.04 (s, 1H), 9.28 - 9.22 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.68 - 4.59 (m, 1H), 3.56 (dd, $J = 17.0, 10.4$ Hz, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.04 (dd, $J = 14.1, 8.4$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

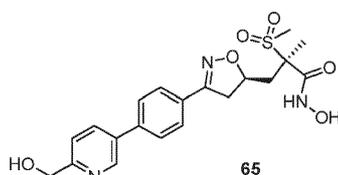
64. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-3-((R)-3-(4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [64]

30



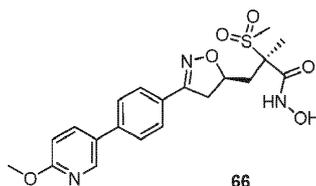
El compuesto 64 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 472.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11.06 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.68 (qd, *J* = 8.4, 3.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 17.2, 8.2 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.08 (dd, *J* = 14.1, 8.4 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H).

- 5 65. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida



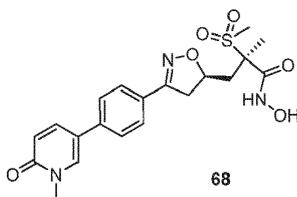
- 10 El compuesto 65 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 434.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.59 (s, 3 H) 2.05 (dd, *J*=14.01, 8.39 Hz, 1 H) 2.56 - 2.75 (m, 1 H) 2.99 - 3.10 (m, 3 H) 3.18 (dd, *J*=17.07, 8.22 Hz, 2 H) 3.61 (dd, *J*=17.02, 10.42 Hz, 5 H) 4.67 (s, 3 H) 7.68 (d, *J*=8.17 Hz, 1 H) 7.76 (d, *J*=8.36 Hz, 2 H) 7.80 - 7.97 (m, 2 H) 8.31 (d, *J*=8.12 Hz, 1 H) 8.90 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H) 11.04 (s, 1 H)

- 15 66. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida



- 20 El compuesto 66 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 434.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.59 (s, 3 H) 2.05 (dd, *J*=14.04, 8.41 Hz, 1 H) 2.66 (dd, *J*=14.01, 3.45 Hz, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.16 (dd, *J*=17.04, 8.14 Hz, 2 H) 3.89 (s, 4 H) 4.63 (d, *J*=7.14 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J*=8.71 Hz, 1 H) 7.59 - 7.85 (m, 4 H) 8.06 (dd, *J*=8.66, 2.59 Hz, 1 H) 8.54 (d, *J*=2.45 Hz, 1 H) 11.04 (br. s., 1 H)

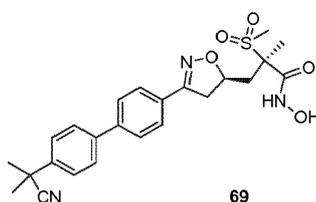
68. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-3-((R)-3-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-(metilsulfonyl)propanamida



- 25 El compuesto 68 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 434.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.58 (s, 3 H) 1.92 - 2.15 (m, 1 H) 2.58 - 2.73 (m, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.15 (dd, *J*=17.02, 8.12 Hz, 2 H) 4.45 - 4.76 (m, 1 H) 6.48 (d, *J*=9.44 Hz, 1 H) 7.67 (s, 3 H) 7.87 (dd, *J*=9.44, 2.64 Hz, 1 H) 8.22 (d, *J*=2.54 Hz, 1 H) 11.03 (s, 1 H)

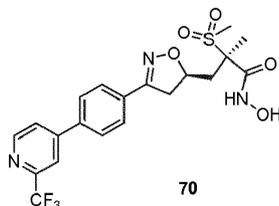
69. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4'-(2-cianopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida

30



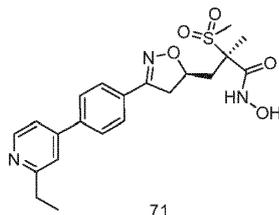
El compuesto 69 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 470.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45 - 1.78 (m, 9 H) 2.07 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H) 2.65 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.10 - 3.25 (m, 2 H) 3.50 - 3.69 (m, 1 H) 4.51 - 4.78 (m, 1 H) 7.61 (d, *J*=8.46 Hz, 2 H) 7.67 - 7.84 (m, 5 H) 11.04 (s, 1 H)

- 5 70. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-3-((R)-3-(4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida



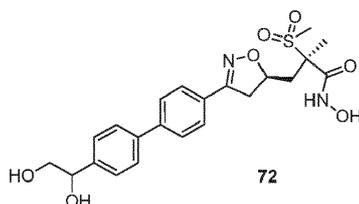
- 10 El compuesto 70 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 472.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.59 (s, 3 H) 2.06 (dd, *J*=14.01, 8.39 Hz, 1 H) 2.67 (dd, *J*=14.11, 3.30 Hz, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.19 (dd, *J*=17.12, 8.17 Hz, 2 H) 3.56 - 3.70 (m, 3 H) 4.67 (d, *J*=7.09 Hz, 1 H) 7.80 (d, *J*=8.41 Hz, 2 H) 8.03 (d, *J*=8.41 Hz, 2 H) 8.09 (d, *J*=4.30 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.83 (d, *J*=5.14 Hz, 1 H) 11.04 (s, 1 H)

71. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(2-etilpiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida



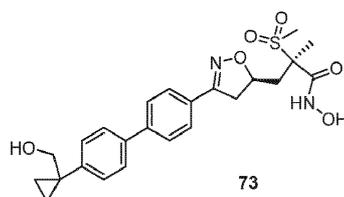
- 15 El compuesto 71 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 432.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.16 - 1.39 (m, 2 H) 1.49 - 1.66 (m, 2 H) 2.09 (s, 1 H) 2.65 (br. s., 1 H) 2.85 - 2.99 (m, 2 H) 3.00 - 3.10 (m, 2H) 3.20 (dd, *J*=17.22, 8.17 Hz, 2 H) 3.63 (dd, *J*=16.99, 10.39 Hz, 2 H) 4.51 - 4.81 (m, 2 H) 7.74 - 8.13 (m, 4 H) 8.71 (d, *J*=5.58 Hz, 1 H) 11.05 (s, 1H)

- 20 72. Síntesis de (2R)-3-((5R)-3-(4'-(1,2-dihidroxi-etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida



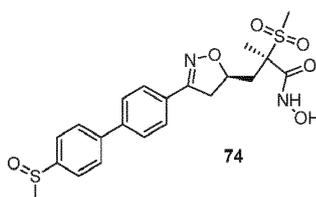
- 25 El compuesto 72 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 463.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.59 (s, 3 H) 1.94 - 2.14 (m, 1 H) 2.60 - 2.74 (m, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.10 - 3.22 (m, 2 H) 3.41 - 3.51 (m, 2 H) 3.53 - 3.70 (m, 1 H) 4.42 - 4.77 (m, 3 H) 7.27 - 7.50 (m, 2 H) 7.72 (d, *J*=7.68 Hz, 6 H) 9.11 - 9.35 (m, 1 H) 10.89 - 11.15 (m, 1 H)

- 30 73. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida



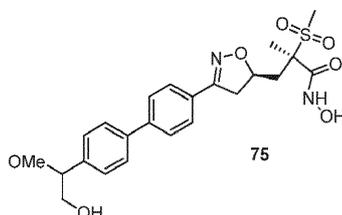
El compuesto 73 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 473.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.64 - 0.91 (m, 4 H) 1.59 (s, 3 H) 1.92 - 2.15 (m, 1 H) 2.57 - 2.74 (m, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.10 - 3.23 (m, 2 H) 3.55 (s, 3 H) 4.46 - 4.78 (m, 2 H) 7.38 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.51 - 7.82 (m, 6 H) 9.05 - 9.42 (m, 1 H) 11.03 (s, 1 H)

- 5 74. Síntesis de (2R)-N-hidroxi-2-metil-3-((5R)-3-(4'-(metilsulfinil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-(metilsulfonyl)propanamida [74]



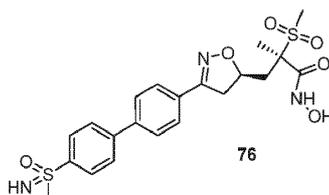
- 10 El compuesto 74 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 465.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11.07 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.67 (qd, J = 8.4, 3.8 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 17.0, 8.1 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.69 (dd, J = 14.0, 3.5 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 14.0, 8.4 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H).

- 15 75. Síntesis de (2R)-N-hidroxi-3-((5R)-3-(4'-(2-hidroxi-1-metoxietil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [75]



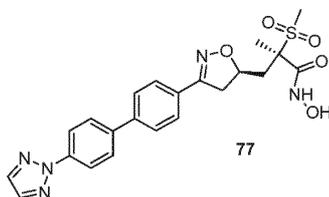
- 20 El compuesto 75 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 477.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 11.06 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.65 (qd, J = 8.3, 3.5 Hz, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 3.44 (dd, J = 11.4, 4.5 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.68 (dd, J = 14.1, 3.4 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 13.9, 8.3 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H).

- 25 76. Síntesis de (2R)-N-hidroxi-2-metil-3-((5R)-3-(4'-(S-metilsulfonimidoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-(metilsulfonyl)propanamida [76]



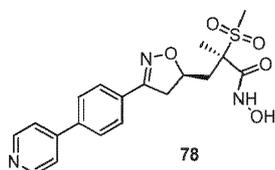
El compuesto 76 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 480.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.72 - 4.65 (m, 1H), 3.73 - 3.59 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 17.0, 8.1 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.62 (s, 3H).

77. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4'-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [77]



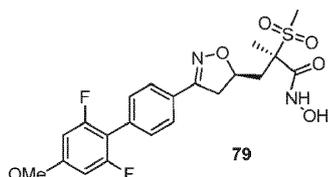
5 El compuesto 77 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 470.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.04 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.70 - 4.58 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 17.0, 8.2 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.67 (dd, *J* = 14.6, 4.3 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 14.2, 8.4 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H).

10 78. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(piridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [78]



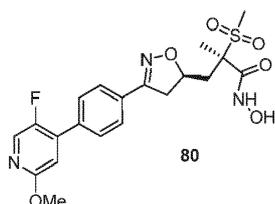
15 El compuesto 78 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 404.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.05 (s, 1H), 8.88 - 8.79 (m, 2H), 8.19 - 8.08 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.68 (ddt, *J* = 12.1, 8.7, 3.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 17.1, 8.1 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.68 (dd, *J* = 14.9, 3.6 Hz, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.59 (s, 3H).

79. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(2',6'-difluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [79]



20 El compuesto 79 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 469.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.05 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 17.1, 8.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.07 (dd, *J* = 13.7, 8.7 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H).

25 80. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [80]

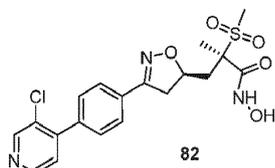


30 El compuesto 80 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 452.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.04 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.72 - 4.58

(m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (dd, $J = 17.0, 10.4$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 17.1, 8.1$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.67 (dd, $J = 13.8, 2.8$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J = 14.1, 8.5$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H).

82. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(3-cloropiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [82]

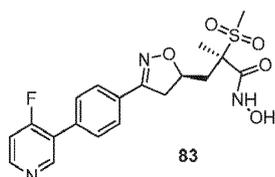
5



El compuesto 82 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 438.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.04 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 17.0, 10.3$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 17.1, 8.1$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.06 (dd, $J = 14.2, 8.4$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H).

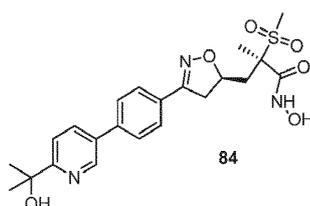
10

83. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(4-fluoropiridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [83]



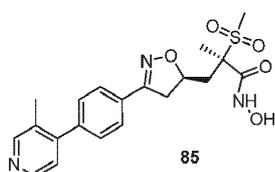
15 El compuesto 83 se sintetizó mediante el método B. LCMS (m/z): 422.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.05 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.86 (td, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.67 (ddt, $J = 11.8, 8.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 17.0, 10.4$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 17.0, 8.1$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.07 (dd, $J = 14.0, 8.4$ Hz, 1H), 1.61 (s, 3H).

20 84. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [84]



25 El compuesto 84 se sintetizó mediante el método B. LCMS (m/z): 462.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.05 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.28 - 8.13 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.71 - 4.58 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 17.0, 10.3$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 17.0, 8.1$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.68 (dd, $J = 13.6, 2.8$ Hz, 1H), 2.06 (dd, $J = 14.0, 8.5$ Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.49 (s, 6H).

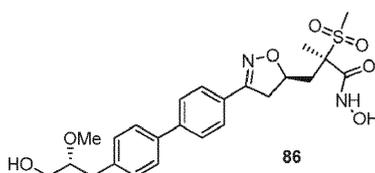
85. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(3-metilpiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [85]



30

El compuesto 85 se sintetizó mediante el método B. LCMS (m/z): 418.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.06 (s, 1H), 8.84 - 8.58 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.76 - 4.62 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.07 (dd, *J* = 14.1, 8.4 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H).

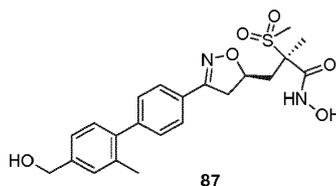
- 5 86. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-((R)-3-hidroxi-2-metoxipropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [86]



- 10 El compuesto 86 se sintetizó mediante el método B. LCMS (m/z): 491.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.03 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.63 (ddt, *J* = 11.6, 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 3.40 - 3.23 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 17.0, 8.1 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.85 - 2.62 (m, 3H), 2.05 (dd, *J* = 14.6, 7.8 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H).

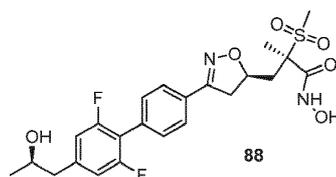
87. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-(hidroximetil)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida

15



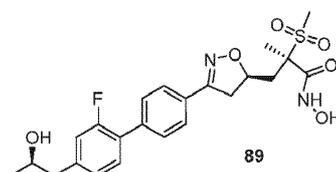
- 20 El compuesto 87 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 447.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.15 (s, 2 H) 1.59 (s, 3 H) 1.99 - 2.12 (m, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 2.60 - 2.73 (m, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.12 - 3.23 (m, 2H) 3.51 - 3.66 (m, 2 H) 3.93 - 4.11 (m, 1 H) 4.49 (s, 2 H) 4.56 - 4.75 (m, 1 H) 5.73 (s, 3 H) 7.09 - 7.28 (m, 3 H) 7.40 (d, *J*=8.12 Hz, 2 H) 7.69 (d, *J*=8.07 Hz, 2 H) 11.04 (s, 1 H)

88. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(2',6'-difluoro-4'-((R)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [88]



- 25 El compuesto 88 se sintetizó mediante el método B. LCMS (m/z): 497.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.04 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.71 - 4.57 (m, 1H), 3.85 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 17.0, 8.1 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.75 (dd, *J* = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.05 (dd, *J* = 14.0, 8.4 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

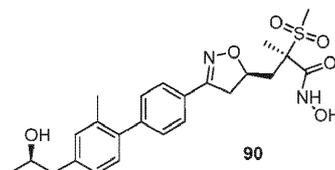
30 89. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(2'-fluoro-4'-((R)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [89]



El compuesto 89 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 479.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11.06 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.73 - 4.53 (m, 1H), 3.89 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.77 (dd, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 2.07 (dd, J = 14.1, 8.4 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

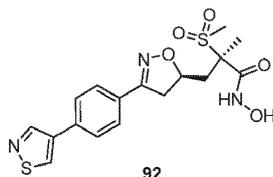
5

90. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(2'-metil-4'-((R)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [90]



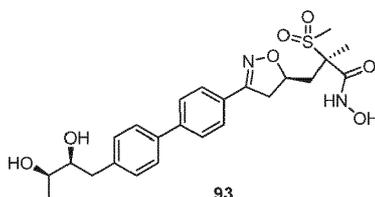
10 El compuesto 90 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 475.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11.05 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 3H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 16.9, 10.5 Hz, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 15.1, 7.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

15 92. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4-(isotiazol-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [92]



20 El compuesto 92 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 410.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.59 (s, 3H) 1.96 - 2.19 (m, 1H) 2.58 - 2.76 (m, 1H) 3.05 (s, 3H) 3.12 - 3.25 (m, 1H) 3.49 - 3.74 (m, 1H) 4.52 - 4.78 (m, 1H) 7.71 (d, J=8.02 Hz, 2H) 7.90 (d, J=8.02 Hz, 2H) 9.10 (s, 1H) 9.19 - 9.34 (m, 1H) 9.45 (s, 1H) 10.88 - 11.25 (m, 1H)

93. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4'-((2S,3R)-2,3-dihidroxiutil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [93]

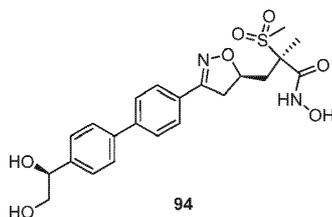


25

El compuesto 93 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 491.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) ppm 1.18 (d, J=5.48 Hz, 3H) 1.71 (s, 3H) 1.96 (br. s., 4H) 2.55 - 2.79 (m, 3H) 2.83 - 2.99 (m, 2H) 3.11 - 3.33 (m, 1H) 3.50 - 3.80 (m, 3H) 4.75 (d,

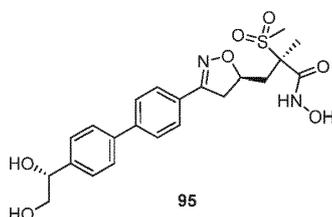
J=7.48 Hz, 1H) 7.22 - 7.47 (m, 2H) 7.51 - 7.90 (m, 6H)

30 94. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4'-((S)-1,2-dihidroxiutil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [94]



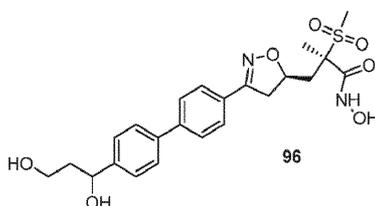
El compuesto 94 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 463.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.59 (s, 3 H) 1.89 - 2.13 (m, 1 H) 2.66 (dd, *J*=14.01, 3.30 Hz, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.16 (dd, *J*=17.02, 8.12 Hz, 2H) 3.41 - 3.48 (m, 4 H) 3.59 (dd, *J*=16.97, 10.27 Hz, 2 H) 4.47 - 4.76 (m, 2 H) 7.28 - 7.87 (m, 8 H)

- 5 95. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4'-((R)-1,2-dihidroxi-etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [95]



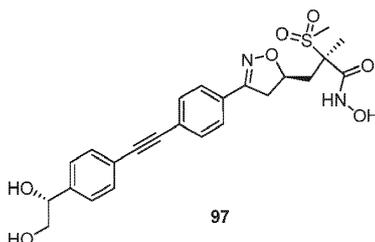
- 10 El compuesto 95 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 463.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.59 (s, 3 H) 1.92 - 2.17 (m, 1 H) 2.54 - 2.80 (m, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.11 - 3.23 (m, 1 H) 3.45 (d, *J*=5.87 Hz, 2H) 3.51 - 3.71 (m, 1 H) 4.57 (s, 3 H) 5.13 - 5.35 (m, 1 H) 7.43 (d, *J*=8.27 Hz, 2 H) 7.57 - 7.86 (m, 6 H) 9.24 (s, 1 H)

96. Síntesis de (2R)-3-((5R)-3-(4'-((1,3-dihidroxi)propil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [96]



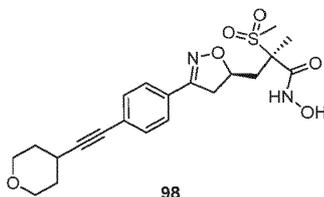
- 15 El compuesto 96 se sintetizó mediante el método B. LCMS (m/z): 477.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 11.06 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 4H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.24 - 5.09 (m, 1H), 4.72 (dd, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 10.2, 3.5 Hz, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.46 (dt, *J* = 10.4, 6.1 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 17.0, 8.1 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.69 (dd, *J* = 14.1, 3.4 Hz, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.61 (s, 3H).

- 20 97. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4'-((R)-1,2-dihidroxi-etil)fenil)etinil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [97]



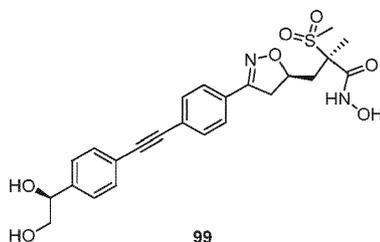
- 25 El compuesto 97 se sintetizó mediante el proceso del ejemplo 22. LCMS (m/z): 487.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.58 (s, 3 H) 1.89 - 2.18 (m, 3 H) 2.56 - 2.80 (m, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.09 - 3.23 (m, 2 H) 3.36 - 3.48 (m, 3 H) 3.48 - 3.69 (m, 1 H) 4.45 - 4.58 (m, 1 H) 4.58 - 4.98 (m, 2 H) 5.19 - 5.47 (m, 1 H) 7.25 - 7.87 (m, 8 H)

98. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etnil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [98]



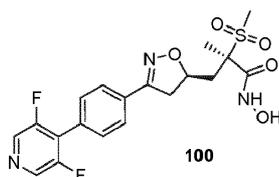
5 El compuesto 98 se sintetizó mediante el proceso del ejemplo 22. LCMS (m/z): 487.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.49 - 1.67 (m, 5 H) 1.75 - 1.89 (m, 2 H) 2.03 (dd, J=13.62, 7.95 Hz, 1 H) 2.63 (dd, J=14.04, 3.28 Hz, 1 H) 2.78 - 3.05 (m, 4 H) 3.12 (dd, J=17.04, 8.05 Hz, 2 H) 3.54 (dd, J=17.02, 10.42 Hz, 2 H) 3.79 (dt, J=11.51, 4.18 Hz, 2 H) 4.63 (dd, J=10.25, 3.06 Hz, 1 H) 7.35 - 7.74 (m, 4 H) 11.01 (s, 1 H)

10 99. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-((S)-1,2-dihidroxi-etil)fenil)etnil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [99]



15 El compuesto 99 se sintetizó mediante el proceso del ejemplo 22. LCMS (m/z): 487.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.58 (s, 3 H) 1.89 - 2.18 (m, 3 H) 2.56 - 2.80 (m, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.09 - 3.23 (m, 2 H) 3.36 - 3.48 (m, 3 H) 3.48 - 3.69 (m, 1 H) 4.45 - 4.58 (m, 1 H) 4.58 - 4.98 (m, 2 H) 5.19 - 5.47 (m, 1 H) 7.25 - 7.87 (m, 8 H)

100. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-((R)-3-(4-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [100]



20 El compuesto 100 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 440.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11.05 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 7.90 - 7.74 (m, 2H), 7.74 - 7.58 (m, 2H), 4.69 (dtd, J = 11.7, 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 17.1, 8.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.78 - 2.62 (m, 1H), 2.08 (dd, J = 14.1, 8.4 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H).

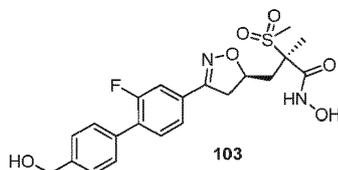
102. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4'-(2-hidroxi-etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)propanamida [102]

25



El compuesto 102 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 465.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) ppm 1.50 - 1.78 (m, 3 H) 1.87 - 2.07 (m, 10 H) 2.75 - 3.07 (m, 4 H) 3.17 (dd, J=16.99, 8.49 Hz, 1 H) 3.60 (dd, J=16.92, 10.32 Hz, 1 H) 3.77 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 4.70 - 4.98 (m, 2 H) 7.38 (d, J=8.12 Hz, 2 H) 7.44 - 7.73 (m, 4 H).

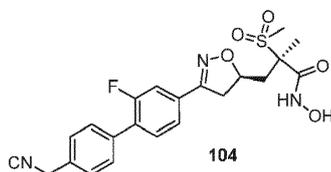
103. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [103]



5 El compuesto 103 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 451.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) ppm 1.63 - 1.75 (m, 4 H) 1.76 - 1.85 (m, 2 H) 2.61 - 2.79 (m, 3 H) 3.02 (s, 3 H) 3.09 - 3.27 (m, 2 H) 3.50 - 3.71 (m, 2 H) 4.59 - 4.70 (m, 2 H) 4.71 - 4.87 (m, 1 H) 7.42 - 7.51 (m, 2 H) 7.51 - 7.67 (m, 5 H)

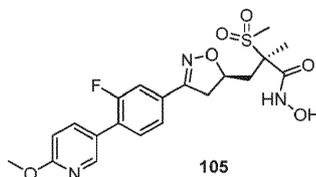
104. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4'-(cianometil)-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [104]

10



El compuesto 104 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 460.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.59 (s, 4 H) 1.94 - 2.18 (m, 1 H) 2.58 - 2.72 (m, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.09 - 3.24 (m, 2 H) 3.48 - 3.68 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H) 4.55 - 4.78 (m, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 7.47 (d, J=8.17 Hz, 3 H) 7.52 - 7.72 (m, 6 H) 9.25 (s, 1 H) 11.04 (s, 1 H)

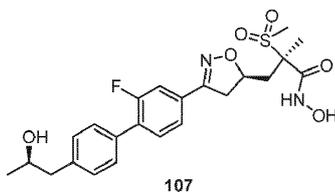
15 105. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [105]



20 El compuesto 105 se sintetizó mediante el método C, LCMS (m/z): 452.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.58 (s, 3 H) 1.97 - 2.18 (m, 2 H) 2.61 - 2.75 (m, 2 H) 3.05 (s, 4 H) 3.10 - 3.24 (m, 3 H) 3.50 - 3.72 (m, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.50 - 4.81 (m, 2 H) 6.83 - 7.07 (m, 2 H) 7.50 - 7.60 (m, 2 H) 7.60 - 7.74 (m, 1 H) 7.87 - 8.06 (m, 1 H) 8.26 - 8.52 (m, 1 H)

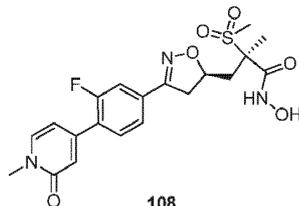
107. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4'-(R)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [107]

25



30 El compuesto 107 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 479.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.04 (d, J=6.11 Hz, 3 H) 1.59 (s, 3 H) 1.95 - 2.16 (m, 1 H) 2.68 (s, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 3.12 - 3.22 (m, 2 H) 3.51 - 3.69 (m, 2 H) 3.73 - 3.93 (m, 1 H) 4.48 - 4.71 (m, 1 H) 7.29 (d, J=8.17 Hz, 2 H) 7.53 - 7.82 (m, 5 H), 9.30 (s, 1H), 11.03 (s, 1 H)

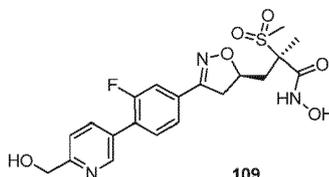
108. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(3-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [108]



108

5 El compuesto 108 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 452.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.58 (s, 3 H) 1.98 - 2.16 (m, 1 H) 2.56 - 2.78 (m, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.09 - 3.24 (m, 2 H) 3.57 (d, J=10.37 Hz, 2H) 4.58 - 4.79 (m, 1 H) 6.42 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 7.47 - 7.61 (m, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 7.78 (d, J=7.09 Hz, 1 H) 11.04 (s, 1 H)

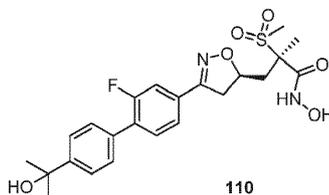
109. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(3-fluoro-4-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [109]



109

10 El compuesto 109 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 452.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.59 (s, 3 H) 1.96 - 2.17 (m, 2 H) 2.58 - 2.74 (m, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.12 - 3.23 (m, 3 H) 3.54 - 3.68 (m, 3 H) 4.62 (s, 3 H) 7.61 (s, 3 H) 7.66 - 7.76 (m, 1 H) 7.94 - 8.13 (m, 1 H) 8.58 - 8.81 (m, 1 H) 10.88 - 11.12 (m, 1 H)

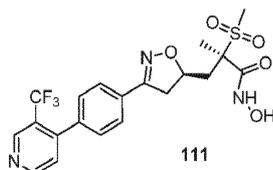
15 110. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4'-(2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [110]



110

20 El compuesto 110 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 479.4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.31 - 1.67 (m, 8 H) 1.95 - 2.11 (m, 2 H) 2.60 - 2.78 (m, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.11 - 3.22 (m, 2 H) 3.47 - 3.70 (m, 2 H) 4.51 - 4.80 (m, 2 H) 7.56 (s, 7 H) 9.11 - 9.42 (m, 1 H) 10.84 - 11.15 (m, 1 H)

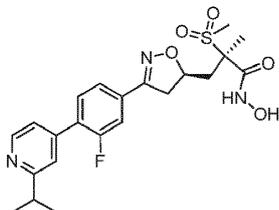
111. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-3-((R)-3-(4-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)propanamida [111]



111

25 El compuesto 111 se sintetizó mediante el método B. LCMS (m/z): 472.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11.05 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.75 - 4.59 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 17.1, 8.0 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.08 (dd, J = 14.1, 8.4 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H).

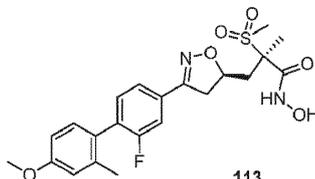
30 112. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(3-fluoro-4-(2-isopropilpiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [112]



112

5 El compuesto 112 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 464.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.02 - 1.35 (m, 10 H) 2.01 - 2.17 (m, 2 H) 2.55 - 2.75 (m, 2 H) 2.91 - 3.27 (m, 8 H) 4.01 (d, J=7.09 Hz, 2 H) 4.57 - 4.80 (m, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.59 (d, J=9.83 Hz, 2 H) 7.71 (s, 1 H) 7.92 - 8.11 (m, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 11.04 (s, 1 H)

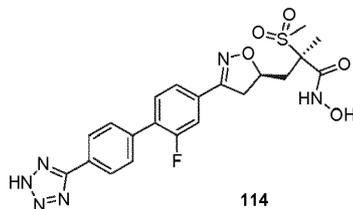
113. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4'-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [113]



113

10 El compuesto 113 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 465.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.58 (s, 3 H) 2.11 (s, 5 H) 2.55 - 2.73 (m, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.10 - 3.22 (m, 2 H) 3.77 (s, 5 H) 4.54 - 4.79 (m, 1H) 6.72 - 6.96 (m, 2 H) 7.04 - 7.18 (m, 1 H) 7.31 - 7.41 (m, 1 H) 7.44 - 7.57 (m, 2 H) 9.12 - 9.37 (m, 1 H) 10.89 - 11.11 (m, 1 H)

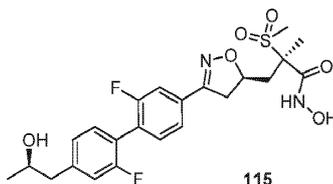
15 114. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4'-(2H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-bifenil]-4-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [114]



114

20 El compuesto 114 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 489.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.94 - 2.18 (m, 2 H) 2.57 - 2.75 (m, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.10 - 3.23 (m, 3 H) 3.53 - 3.69 (m, 1 H) 4.58 - 4.80 (m, 2 H) 7.54 - 7.89 (m, 6 H) 8.06 - 8.23 (m, 2 H) 9.11 - 9.33 (m, 1 H) 10.93 - 11.13 (m, 1 H)

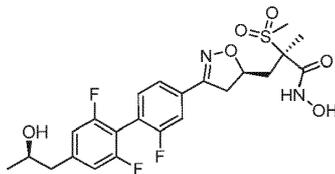
115. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(2,2'-difluoro-4'-((R)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [115]



115

25 El compuesto 115 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 497.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.06 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.97 - 2.15 (m, 1 H) 2.67 (d, J=12.08 Hz, 4 H) 3.05 (s, 3 H) 3.20 (s, 2 H) 3.52 - 3.69 (m, 2 H) 3.76 - 3.95 (m, 1 H) 4.53 - 4.78 (m, 2 H) 7.23 (d, J=7.53 Hz, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.45 - 7.65 (m, 3 H) 11.04 (s, 1 H)

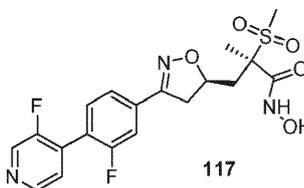
116. Síntesis de (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-3-((R)-3-(2,2',6'-trifluoro-4'-((R)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl)propanamida [116]



116

5 El compuesto 116 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 515.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.98 - 1.15 (m, 3 H) 1.18 - 1.31 (m, 1 H) 1.99 - 2.17 (m, 2 H) 2.59 - 2.70 (m, 2 H) 2.70 - 2.81 (m, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.10 - 3.22 (m, 2 H) 3.52 - 3.66 (m, 1 H) 3.76 - 3.95 (m, 1 H) 4.58 - 4.74 (m, 1 H) 4.75 - 4.86 (m, 1 H) 7.23 - 7.37 (m, 2 H) 7.48 - 7.62 (m, 2H) 7.64 - 7.79 (m, 1 H)

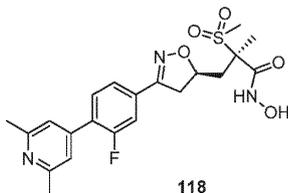
117. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(3-fluoro-4-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [117]



117

10 El compuesto 117 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 440.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11.04 (s, 1H), 8.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.60 - 8.53 (m, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 5H), 4.70 (ddd, J = 19.0, 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 17.1, 10.4 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 17.2, 8.2 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.60 (s, 3H).

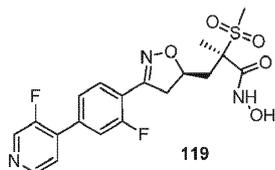
15 118. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-3-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [118]



118

20 El compuesto 118 se sintetizó mediante el método C. LCMS (m/z): 450.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.59 (s, 2 H) 1.90 - 2.19 (m, 1 H) 2.57 - 2.69 (m, 3 H) 2.98 - 3.10 (m, 2 H) 3.12 - 3.27 (m, 1 H) 3.57 - 3.70 (m, 2 H) 4.49 - 4.90 (m, 2 H) 7.44 - 7.88 (m, 3 H) 9.11 - 9.45 (m, 1 H) 11.05 (s, 1 H)

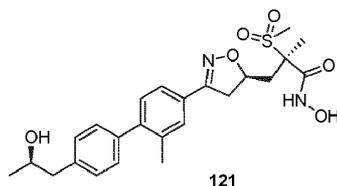
119. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [119]



119

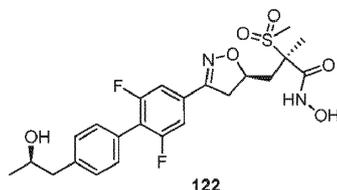
25 El compuesto 119 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 440.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 11.04 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.62 (dt, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.67 (dtd, J = 10.4, 8.4, 3.5 Hz, 1H), 3.65 (ddd, J = 17.4, 10.5, 1.7 Hz, 1H), 3.24 (ddd, J = 17.4, 8.4, 1.7 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.71 (dd, J = 14.2, 3.5 Hz, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.61 (s, 3H).

30 121. Síntesis de (R)-N-hidroxi-3-((R)-3-(4'-((R)-2-hidroxiopropil)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [121]



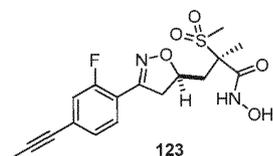
5 El compuesto 121 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 475.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.06 (d, J=6.06 Hz, 4 H) 1.88 - 2.11 (m, 2 H) 2.26 (s, 4 H) 2.55 - 2.77 (m, 4 H) 3.05 (s, 3 H) 3.09 - 3.20 (m, 2H) 3.47 - 3.65 (m, 2 H) 3.74 - 3.97 (m, 1 H) 4.51 - 4.75 (m, 1 H) 7.25 (d, J=2.35 Hz, 5 H) 7.41 - 7.64 (m, 2 H) 10.86 - 11.13 (m, 1 H)

122. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(2,6-difluoro-4'-(R)-2-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [122]

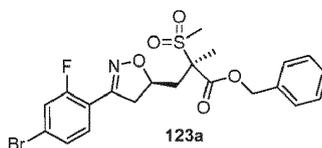


10 El compuesto 122 se sintetizó mediante el método A. LCMS (m/z): 497.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.06 (d, J=6.11 Hz, 3 H) 1.96 - 2.20 (m, 2 H) 2.55 - 2.76 (m, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 3.08 - 3.22 (m, 2 H) 3.51 - 3.67 (m, 2 H) 3.76 - 3.96 (m, 1 H) 4.57 - 4.81 (m, 1 H) 7.34 (q, J=8.15 Hz, 4 H) 7.46 (d, J=8.12 Hz, 2 H) 11.05 (s, 1 H)

15 123. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [123]

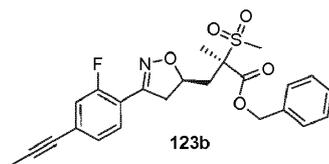


20 Etapa 1: Síntesis de 3-((S)-3-(4-bromo-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoato de (R)-bencilo [123a]



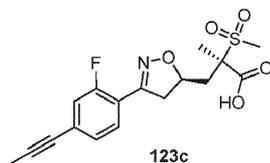
25 A una mezcla de 2-metil-2-(metilsulfonyl)pent-4-enoato de (R)-bencilo (11 g, 39.0 mmol) y cloruro de (Z)-4-bromo-2-fluoro-N-hidroxibenzimidolo (11.02 g, 43.6 mmol) en Et₂O (150 mL) a TA se agregó trietilamina (10.86 mL, 78 mmol). La suspensión blanca se formó justo después de la adición de TEA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, luego se filtró. La solución se concentró y el material restante se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc/heptano, 5 to 20%). La fracción menos polar es el diastereómero deseado (3.2 g, 6.42 mmol, 16.48 % de rendimiento). LCMS: (m/z): 500.1 [M+H]⁺

30 Etapa 2: Síntesis de 3-((R)-3-(2-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoato de (R)-bencilo [123b]



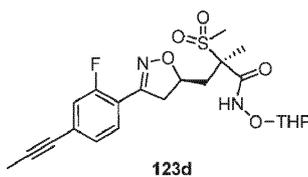
5 A una mezcla de 3-((R)-3-(4-bromo-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoato de (R)-bencilo (1.4 g, 2.81 mmol), ácido but-2-inoico (0.354 g, 4.21 mmol), DBU (0.847 mL, 5.62 mmol), 1,4-bis (difenilfosfino)-butano (0.024 g, 0.056 mmol) y dicloruro de bis (trifenilfosfina)paladio (0.020 g, 0.028 mmol) se agregó DMSO (14 mL). La mezcla resultante se purgó con argón durante 5 min. La mezcla se agitó a 95 °C durante 3 h después de lo cual, se agregaron 200 mg de ácido but-2-inoico, 15 mg de 1,4-bis (difenilfosfino)-butano, 10 mg de catalizador de paladio y 0.3 ml de DBU. El matraz se purgó de nuevo con argón, y la mezcla se agitó a 95 °C durante otras 2 horas. Después de enfriar hasta TA, la mezcla la mezcla se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel, (EtOAc/heptano, 10 a 40%) para dar el producto 123b (570 mg, 44.3 % de rendimiento). LCMS: (m/z) 458.4 [M+H]⁺.

10 Etapa 3. Síntesis de ácido (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoico [123c]



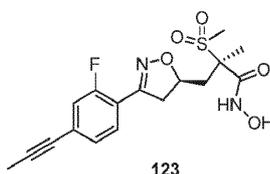
15 A una mezcla de 3-((R)-3-(2-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoato de (R)-bencilo (470 mg, 1.027 mmol) in MeOH (3ml), THF (3mL) y agua (3 mL) se agregó LiOH (123 mg, 5.14 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con 5 ml of agua, y luego se acidificó con solución acuosa de HCl 3.0 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El material crudo se continuó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: (m/z) 368.2 [M+H]⁺.

20 Etapa 4. Síntesis de (2R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida [123d]



25 Al ácido (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanoico (377 mg, 1.027 mmol) en DCM (4 mL) se agregó EDC.HCl (354 mg, 1.849 mmol) y HOAT (280 mg, 2.054 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10-20 min. Se agregó entonces Trietilamina (0.358 mL, 2.57 mmol), seguido de O-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (241 mg, 2.054 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel, (EtOAc/heptano, 20 a 75%) para dar el producto 123d (397 mg, 83 % de rendimiento).

30 Etapa 5. Síntesis de (R)-3-((R)-3-(2-fluoro-4-(prop-1-in-1-il)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)propanamida [123]



35

A una solución de 123d (397 mg, 0.851 mmol) en MeOH (20 mL) se agregó una solución de HCl en dioxano (4.0 M, 3.19 mL, 12.76 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 25 min. La solución de reacción se concentró y el material crudo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel, (MeOH/DCM, 0% to 2.5%) para dar el producto 123 (235 mg, 71.5 % de rendimiento). LC-MS: (m/z) 383.3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) 1.69 (s, 3 H) 1.90 - 2.02 (m, 1 H) 2.02 - 2.11 (m, 3 H) 2.13 - 2.29 (m, 6 H) 2.66 (dd, J=14.18, 3.33 Hz, 1 H) 3.01 (s, 3 H) 3.18 (ddd, J=17.31, 8.51, 2.01 Hz, 1 H) 3.60 (ddd, J=17.30, 10.36, 2.03 Hz, 1 H) 4.65 - 4.82 (m, 1 H) 7.08 - 7.31 (m, 2 H) 7.58 - 7.79 (m, 1 H)

Ejemplos de actividad farmacéutica

Ensayo de inhibición de LpxC de *P. aeruginosa*

- 10 La proteína LpxC de *P. aeruginosa* se produce de acuerdo con el método general de Hyland et al (Journal of Bacteriology 1997 179, 2029-2037: Cloning, expression and purification of UDP-3-O-acyl-GlcNAc deacetylase from *Pseudomonas aeruginosa*: a metalloamidase of the lipid A biosynthesis pathway). El método LC-MS/MS para la
- 15 cuantificación del producto LpxC se desarrolló utilizando un sistema de HPLC Agilent 1200 Capillary acoplado a un espectrómetro de masas Applied Biosystems MDS Sciex 4000QTRAP. Ambos instrumentos se controlan con el software Applied Biosystems MDS Sciex Analyst. El producto de reacción LpxC (UDP-3-O-(R-3-hidroxiacil)-glucosamina) se produjo por hidrólisis del sustrato LpxC catalizado por P.a. LpxC y se purificó usando cromatografía en fase reversa en una columna Phenomenex Luna C18 (2) 4,6 x 50 mm. Se generó una curva de calibración del producto LpxC para evaluar la sensibilidad y el rango dinámico del método LC-MS/MS. En resumen, los compuestos se preincubaron con 1 nM de LpxC de *P. aeruginosa* durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se inician mediante la adición de UDP-3-O-(R-3-hidroxidecanoil)-GlcNAc 2 μM. Las reacciones se llevan a cabo en una placa de 384 pozos con un volumen total de 50 μl en cada pozo que contiene 50 mM de fosfato de sodio pH 7,5, 0,005% Triton X-100 durante 20 min a temperatura ambiente. Después de detener con HOAc al 1,8% (5 μL de HOAc al 20% añadido a cada pozo), las mezclas de reacción se analizan usando el método LC-MS/MS y las áreas de los picos se transforman en concentración de producto usando una curva de calibración del producto LpxC. La actividad total (0% de control de la inhibición) se obtiene a partir de reacciones sin inhibidores y el 100% de control de la inhibición es el fondo usando muestras detenidas antes de que comience la reacción. Para las determinaciones IC₅₀, las áreas de los picos se convierten en porcentaje de inhibición en Microsoft Excel. Los valores de inhibición porcentual se representan gráficamente frente a la concentración del compuesto logarítmico usando XLfit. Los datos se ajustan a la ecuación logística de cuatro parámetros utilizando el algoritmo de regresión no lineal en XLfit para devolver los valores de IC₅₀ y pendiente de la colina.

Cribados bacterianos y cultivos

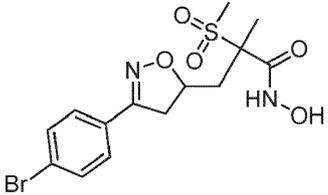
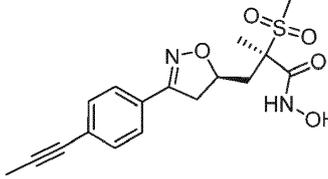
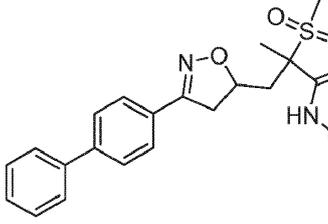
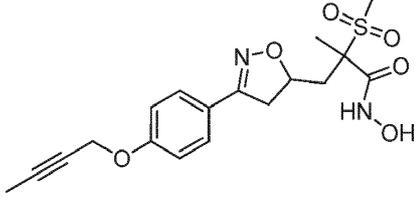
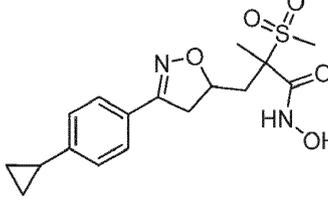
Los aislados bacterianos se cultivaron a partir de reservas congeladas a -70°C en dos pases nocturnos consecutivos a 35°C en aire ambiente sobre agar en sangre al 5% (Remel, Lenexa, Kans). Control de calidad y *P. aeruginosa* ATCC 27853 es de la American Type Culture Collection (ATCC; Rockville, MD) y PAO1 se recibió del Dr. K. Poole.

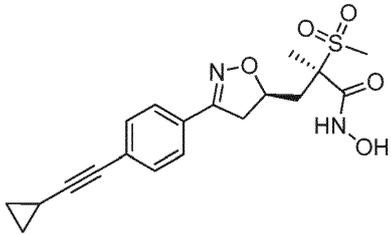
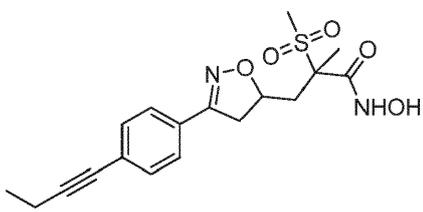
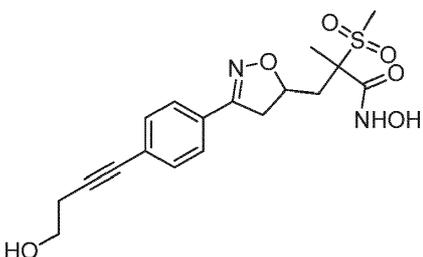
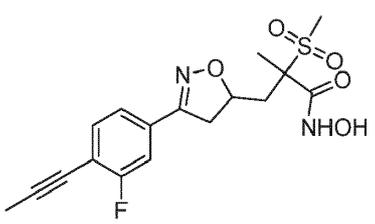
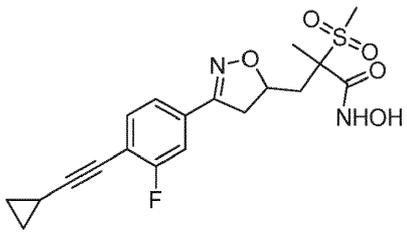
- 35 Prueba de susceptibilidad

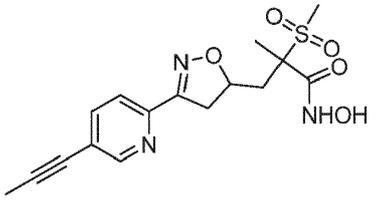
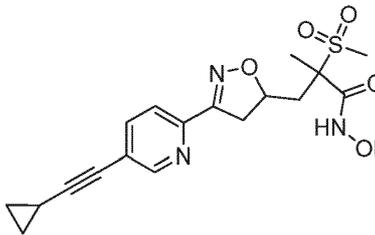
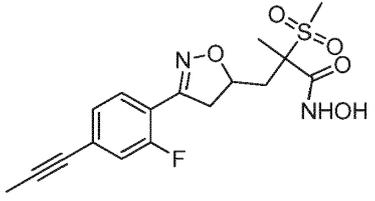
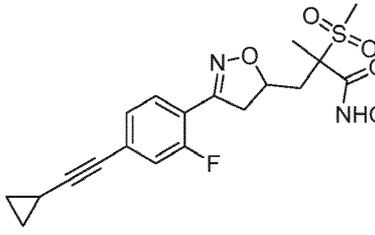
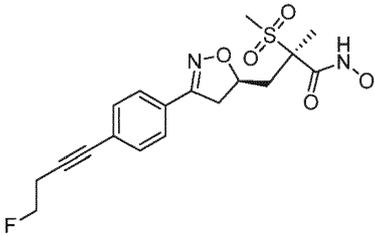
Las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) se determinaron mediante el método de microdilución en caldo de acuerdo con las directrices del Clinical and Laboratories Institute (CLSI). En resumen, se resuspendieron cultivos bacterianos durante la noche en solución salina estéril, se ajustaron a un estándar de turbidez McFarland de 0,5 y luego se diluyeron 20010 veces en Mueller-Hinton Broth II (MHB; Remel BBL) ajustado a cationes para producir un inóculo final de aproximadamente 5x10⁵ unidades formadoras de colonias (CFU)/mL. Se prepararon dos veces diluciones seriadas de compuestos en dimetilsulfóxido al 100% (DMSO) a 100 veces la concentración de ensayo final más alta; la serie de dilución resultante de los compuestos se diluyó 1:10 con agua estéril. Se transfirieron 10 μl de la serie de dilución de fármaco en DMSO al 10% a pozos de microtitulación y se inocularon 90 μl de suspensión bacteriana en los pozos. Todas las bandejas de microdilución inoculadas se incubaron en aire ambiente a 37 - 35°C durante 20 horas. Después de la incubación, las placas de ensayo se leyeron en un lector de placas de microtitulación a 600 nm y se inspeccionaron visualmente para confirmar bien el punto final de MIC con el valor de OD. La concentración más baja del compuesto que impedía el crecimiento visible se registró como MIC. El rendimiento del ensayo se monitorizó mediante la prueba de ciprofloxacina contra cepas de control de calidad de laboratorio de acuerdo con las directrices del CLSI.

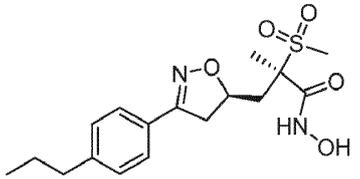
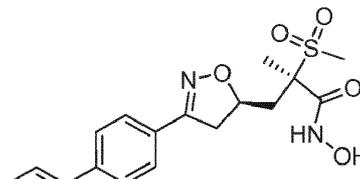
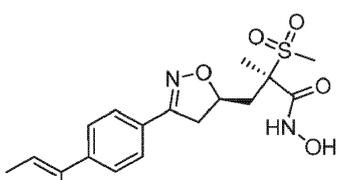
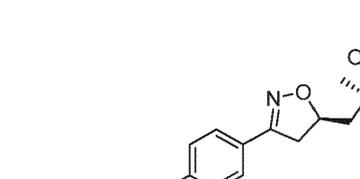
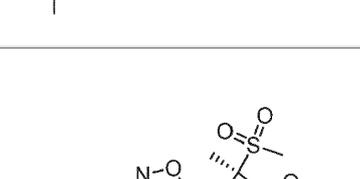
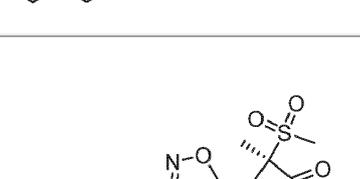
- 50 La actividad inhibidora de LpxC de *P. aeruginosa* para los compuestos seleccionados y los datos de MIC para la inhibición del crecimiento de *P. aeruginosa* medidos por los métodos descritos anteriormente se informan en la Tabla A.

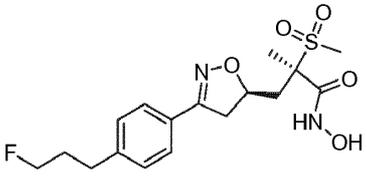
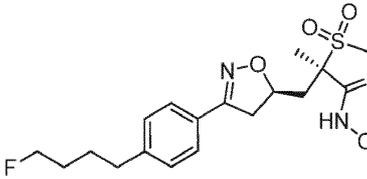
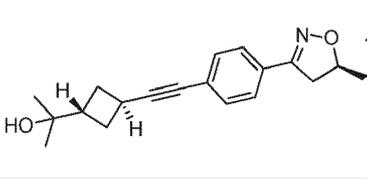
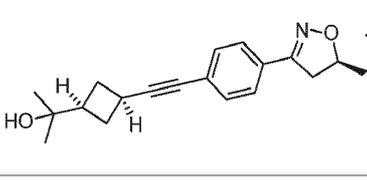
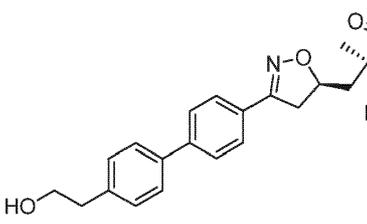
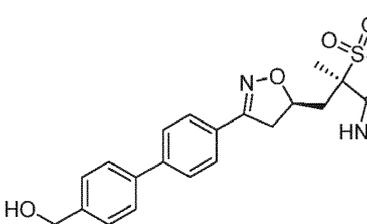
Tabla A.

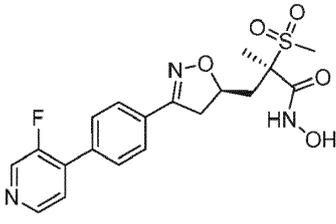
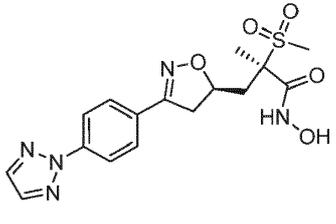
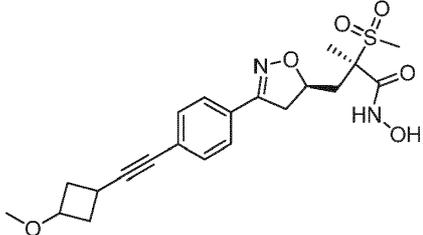
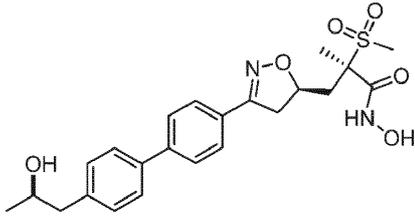
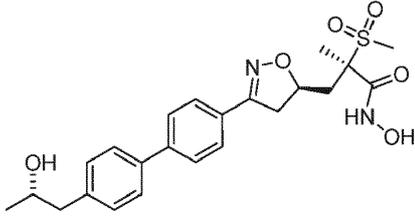
Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
1-B		424.1 [M+18]	<0.0005	1.0	
2-A		365.3	0.0008	0.25	
3-B		403.2	0.001	0.25	
4-B		395.3	0.024	8	
5-A		367.2	0.007	2	

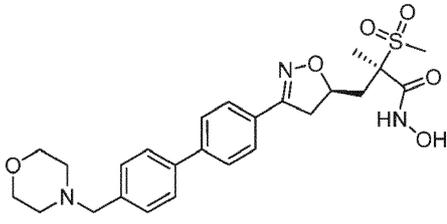
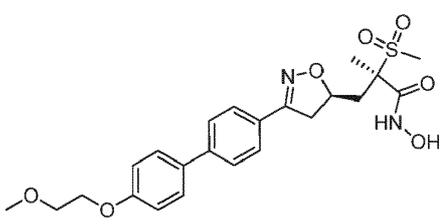
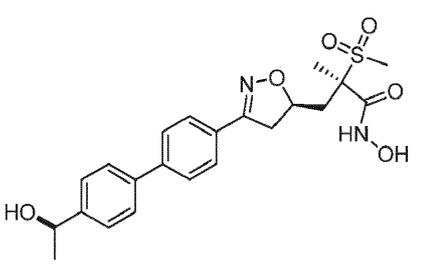
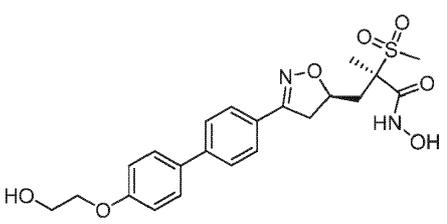
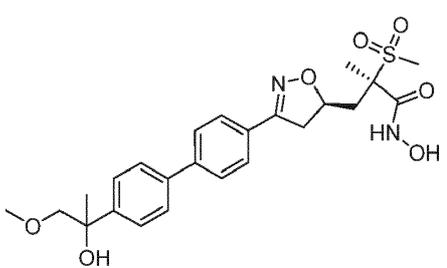
Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
6-A		391.3	0.0007	0.25	
8-B		379.2	0.0005	1	
10-B		395.3	<0.0005	1	
12-B		383.4	0.002	2	
13-B		409.3	0.001	1	

Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
14-B		366.4	0.017	8	
15-B		392.3	0.004	8	
16-B		383.4 [M+18]	0.0006	1	
17-B		409.4	<0.0005	0.5	
22		397.2	<0.0005	0.5	

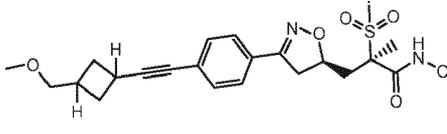
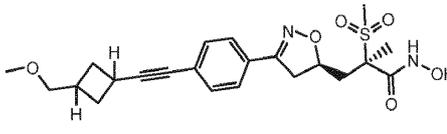
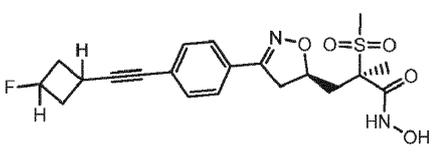
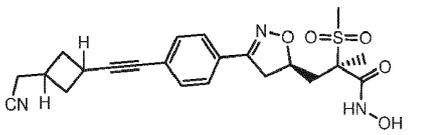
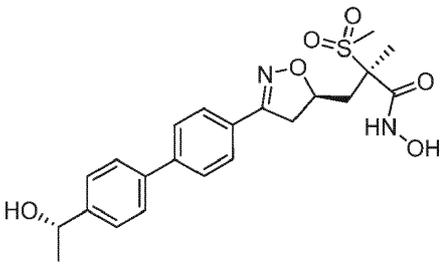
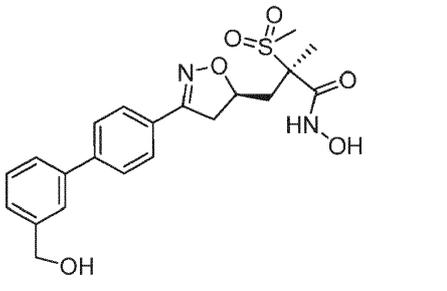
Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
23		369.2	<0.0005	0.5	
24		367.1	0.0008	0.5	
29		385.3	0.0006	0.125	
30		419.4	0.0005	0.06	
31		355.2	0.001	0.22	
32		387.4	0.0009	0.4	

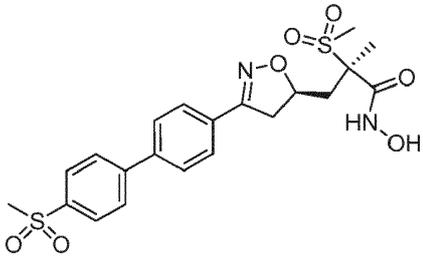
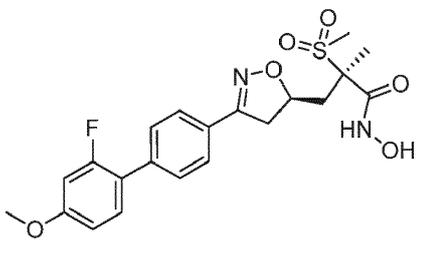
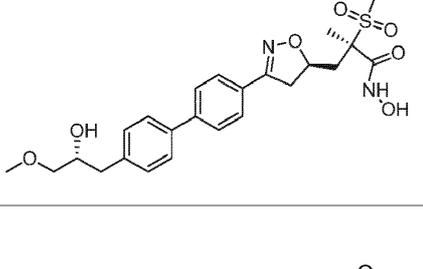
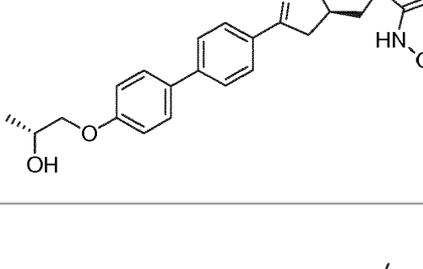
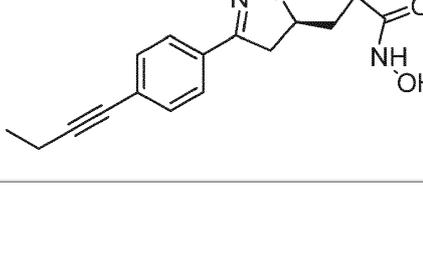
Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
33		387.5	0.002	0.5	
34		401.4	0.002	0.5	
39A		463.6	0.0005	0.5	
39B		463.6	0.002	1	
40		447.4	0.0005	0.16	
41		433.4	0.0005	0.125	

Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
42		422.2	0.0005	0.25	
43		394.3	0.005	1.4	
44		435.4	0.0008	0.5	
45		461.3	0.0006	0.16	
46		461.3	0.001	0.125	

Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
47		502.5	0.0006	0.35	
48		477.4	0.001	0.25	
49		447.3	0.001	0.25	
50		463.4	0.0007	0.18	
51		491.2	0.0008	1.4	

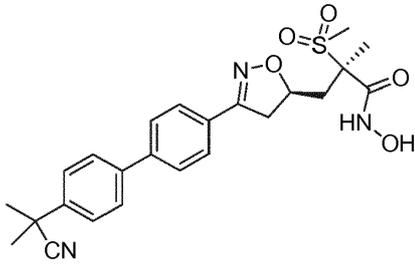
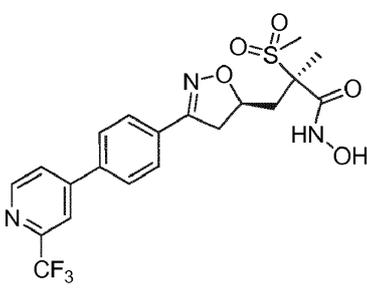
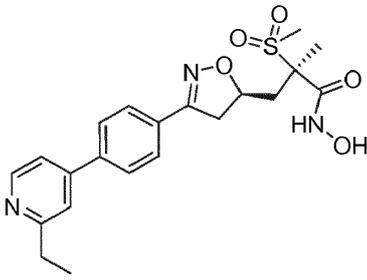
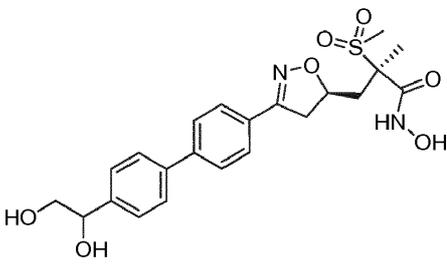
ES 2 687 393 T3

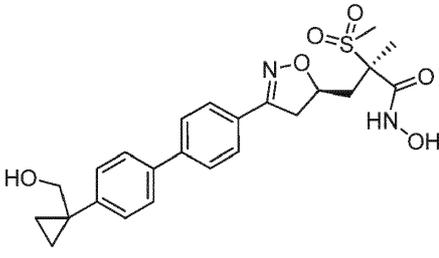
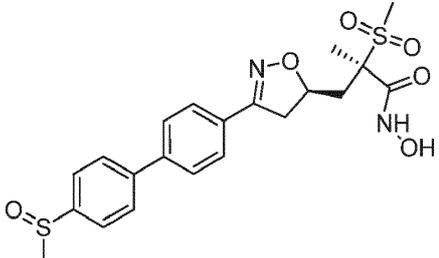
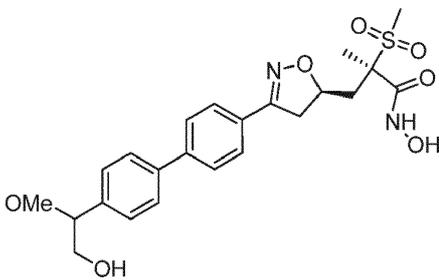
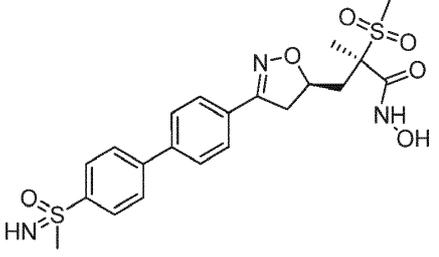
Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
52		449.9	0.0008	1	
53		449.9	0.0005	0.5	
54		423.5	0.0007	1	
55		444.7	<0.0005	0.5	
56		447.3	0.001	0.25	
57		433.4	<0.0005	1	

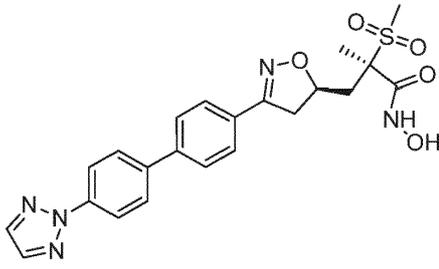
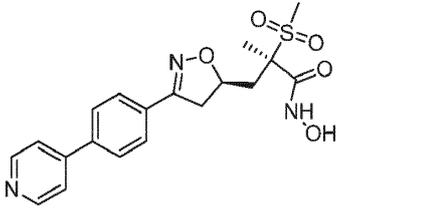
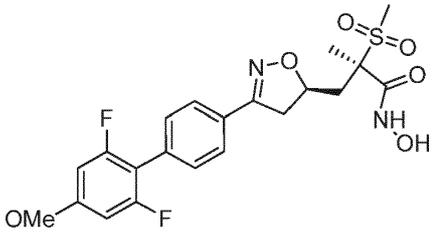
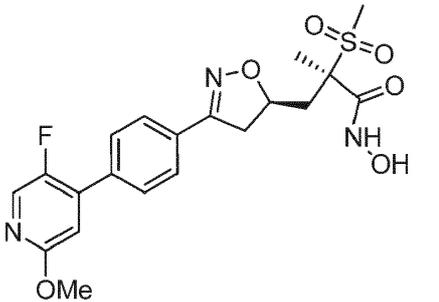
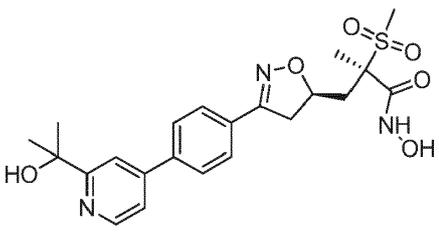
Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
58		481.4	<0.0005	0.5	
59		451.4	<0.0005	0.35	
60		491.3	<0.0005	0.25	
61		477.1		0.25	
62		379.3	<0.0005	0.33	

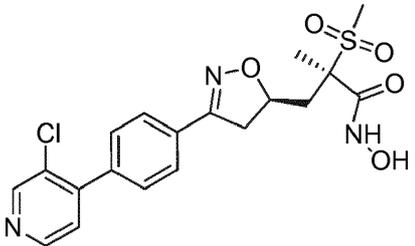
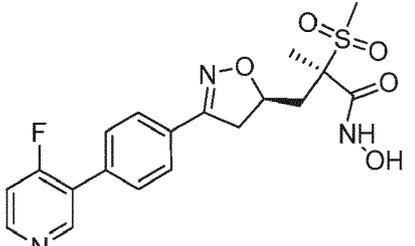
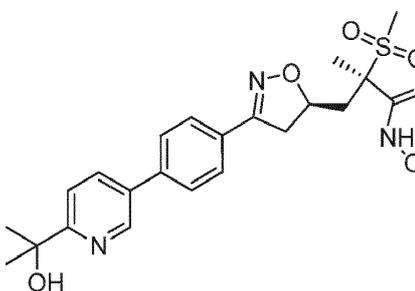
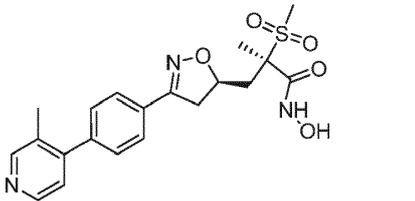
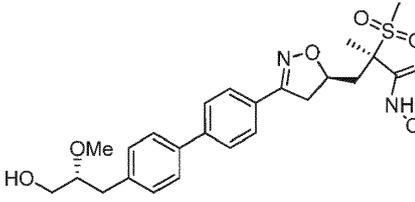
ES 2 687 393 T3

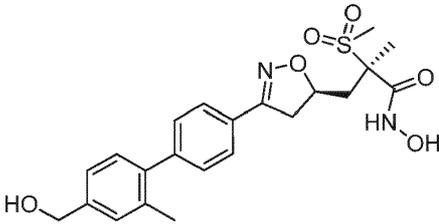
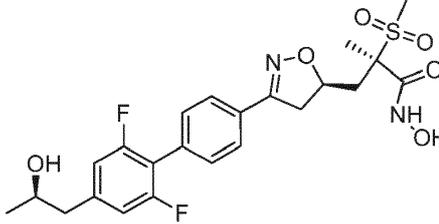
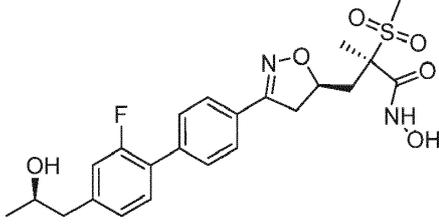
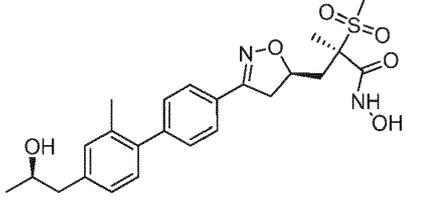
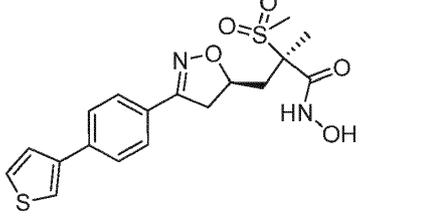
Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
64		472.2 [<0.0005	0.25	
65		434.1	<0.0005	1	
66		434.0	<0.0005	0.25	
67		418.1	<0.0005	0.35	
68		434.1	0.002	16	

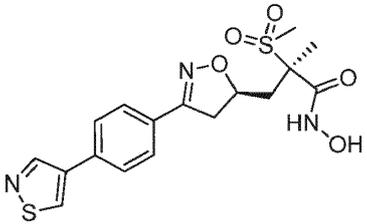
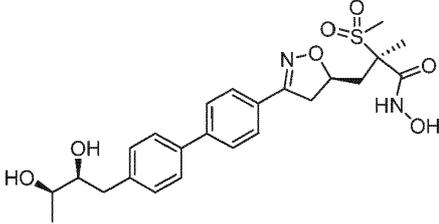
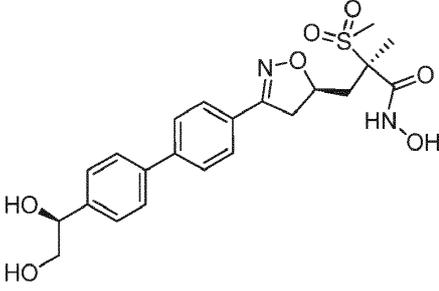
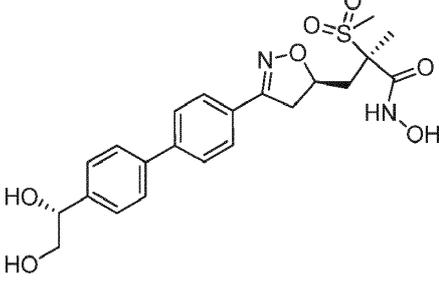
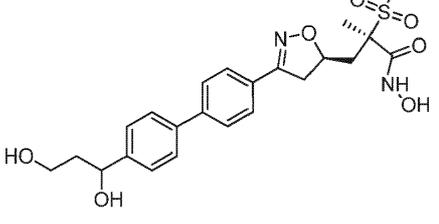
Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
69		470.1	<0.0005	0.71	
70		472.0	0.002	8	
71		432.1	0.006	0.71	
72		463.1		0.35	

Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
73		473.1		0.25	
74		465.2	<0.0005	0.71	
75		477.3	<0.0005	0.5	
76		480.2	<0.0005	2	

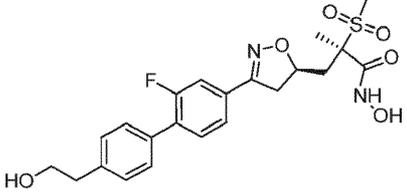
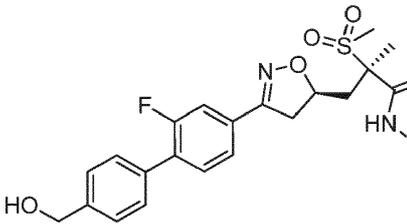
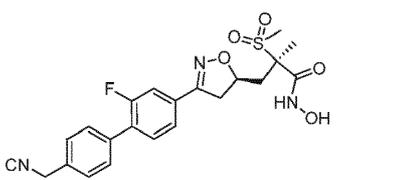
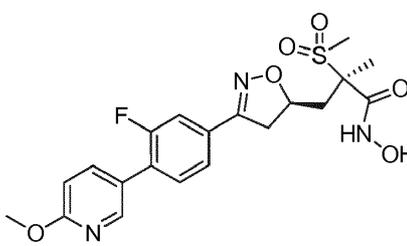
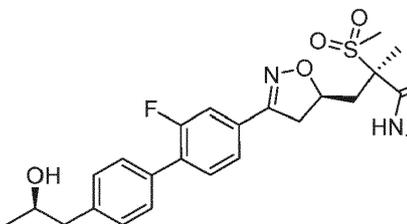
Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
77		470.2	<0.0005	2	
78		404.3	<0.0005	1	
79		469.2	<0.0005	0.35	
80		452.2		1	
81		462.2	0.002	16	

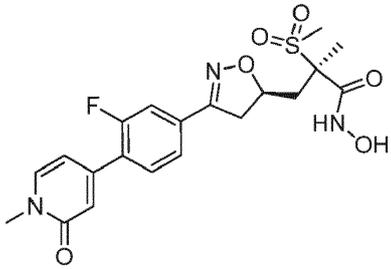
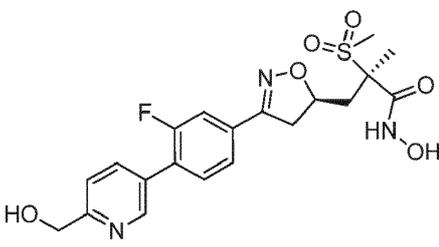
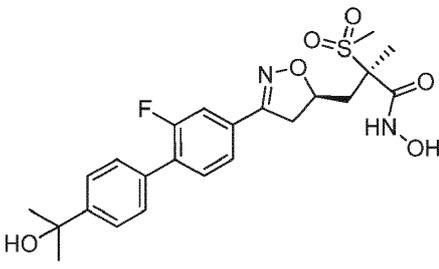
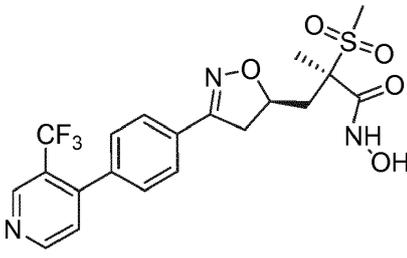
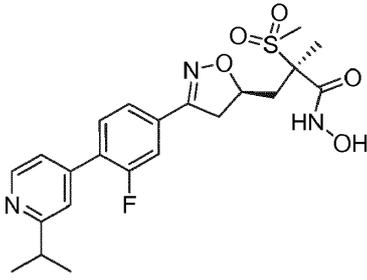
Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
82		438.2	<0.0005	0.35	
83		422.2	<0.0005	1	
84		462.3	<0.0005	1	
85		418.2	<0.0005	0.5	
86		491.3	<0.0005	0.35	

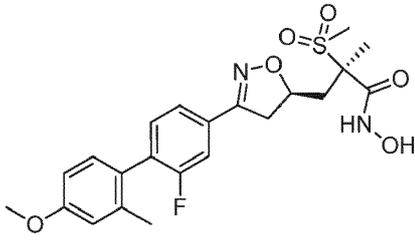
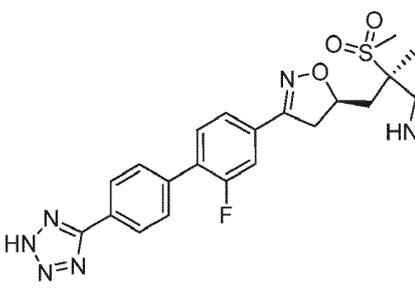
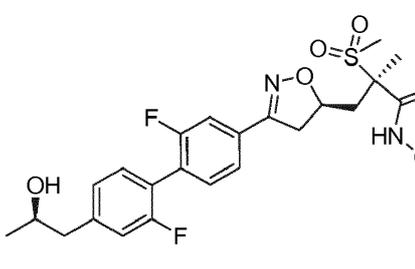
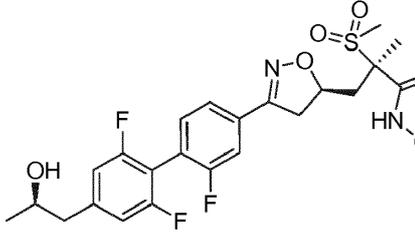
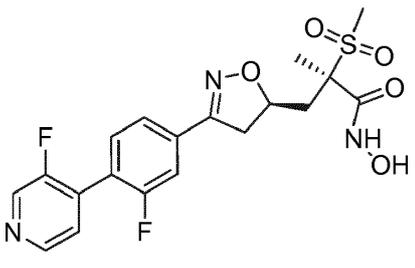
Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
87		447.3	<0.0005	0.25	
88		497.2	<0.0005	0.25	
89		479.2	<0.0005	0.71	
90		475.4	<0.0005	0.5	
91		409.3	<0.0005	0.125	

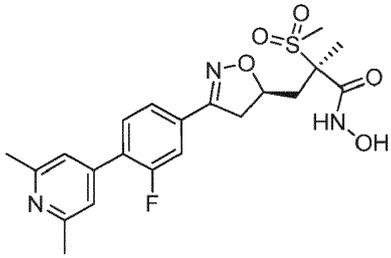
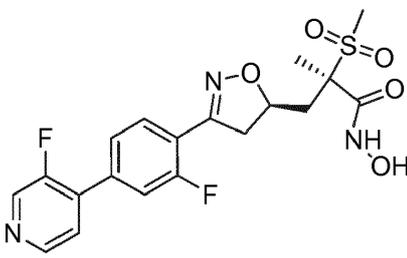
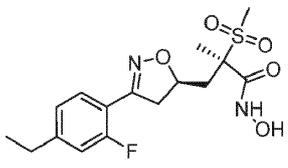
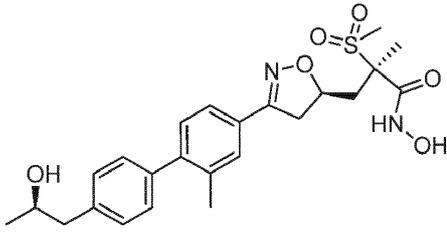
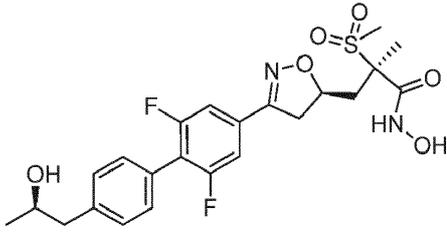
Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
92		410.3	<0.0005	0.35	
93		491.4	<0.0005	2	
94		463.1	<0.0005	0.25	
95		463.1	<0.0001	0.25	
96		477.2	<0.0005	0.5	

Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
97		487.3		0.71	
98		487.3	0.0006	2	
99		487.3			
100		440.2	<0.0005	0.25	
101		373.1	<0.0005	0.35	

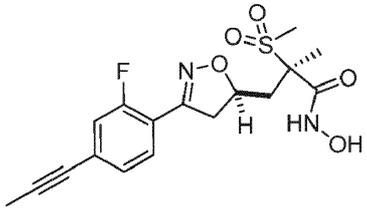
Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
102		465.4	<0.0005	0.18	
103		451.0	0.0006	0.18	
104		460.4	0.0005	0.125	
105		452.4	0.001		
107		479.4	0.0005	0.25	

Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
108		452.4	0.002	8	
109		452.4	0.005		
110		479.4	<0.0005	0.5	
111		472.2	<0.0005	1	
112		464.1	<0.0005	1	

Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
113		465.1	<0.0005	0.71	
114		489.1	<0.0005	32	
115		497.3	<0.0005	1	
116		515.3	<0.0005	0.5	
117		440.2	<0.0005	0.35	

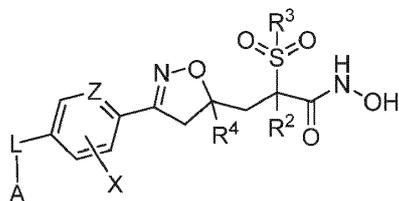
Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 (ug/mL)	MIC
118		450.1	0.004	4	
119		440.2	<0.0005	0.71	
120		373.0	0.0006	0.5	
121		475.3	<0.0005	0.5	
122		497.3	<0.0005	0.5	

ES 2 687 393 T3

Comp. No.	Estructura del compuesto	LCMS [M+H] ⁺	PA LpxC IC ₅₀ (nM)	PAO1 MIC (ug/mL)
123		383.3	<0.0005	0.25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

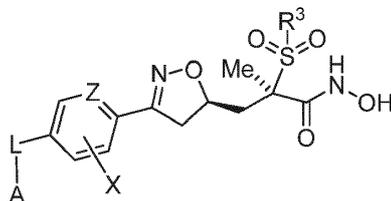
- 5 Z es N o CR¹, donde R¹ se selecciona de H, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ haloalquilo;
R² y R³ se seleccionan independientemente de C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ haloalquilo,
R⁴ es H o C₁₋₄ alquilo;
X se selecciona de H, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, y CN;
L se selecciona de -C≡C-, -CR⁵=CR⁶-, -O-, -S-, y un enlace directo entre A y el anillo que contiene Z;
- 10 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de H, halo, C₁₋₄ alquilo, y C₁₋₄ haloalquilo; y
A es halo, CN, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, fenilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquinilo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene hasta cuatro heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo, y heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo,
- 15 en donde los C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, fenilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquinilo, heteroarilo de 5-6 miembros que contiene hasta cuatro heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo, y heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo están cada uno opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, CN, R¹⁰, -(CH₂)₀₋₂OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -SO₂R¹⁰, -S(O)(NH)R¹⁰, y -(CH₂)₀₋₂N(R¹⁰)₂;
- 20 donde cada R¹⁰ es independientemente H o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de amino, hidroxilo, C₁₋₄ alcoxi, y CN; y -N(R¹⁰)₂ puede representar un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S como un miembro de anillo, y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de oxo, halo, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, y amino.
2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es H o F.
- 25 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es metilo.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es metilo.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es H.
- 30 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es CH o CF.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es N.
- 35 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A-L- es un grupo de la fórmula



donde A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C₁₋₄ alquilo y C₃₋₆ cicloalquilo, en donde A está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados de halo, hidroxilo, CN, -OR, y -N(R¹⁰)₂ donde cada R¹⁰ es independientemente H o C₁₋₄ alquilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es C₁₋₄ alquilo o ciclopropilo y está opcionalmente sustituido con F, OH, o OMe.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que es de la fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica, que comprende:

el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 12. Una combinación farmacéutica que comprende:

un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

una una cantidad efectiva como antibacteriana de un segundo agente terapéutico, y

un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 13. La composición de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en Ampicilina, Piperacilina, Penicilina G, Ticarcilina, Imipenem, Meropenem, Azitromicina, Eritromicina, Aztreonam, Cefepima, Cefotaxima, Ceftriaxona, Cefatazidima, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Clindamicina, Doxiciclina, Gentamicina, Amikacina, Tobramicina, Tetraciclina, Tegaciclina, Rifampicina, Vancomicina y Polimixina.

20 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una infección bacteriana Gram negativa.

25 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 15 en el tratamiento de una infección bacteriana Gram negativa, en donde la infección bacteriana gram negativa es una infección que comprende al menos una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Pseudomonas maltophilia*, *Burkholderia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Acinetobacter*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Bacteroids*, *Fransicella*, *Shigella*, *Proteus*, *Vibrio*, *Salmonella*, *Bordetella*, *Helicobacter*, *Legionella*, *Citrobactor*, *Serratia*, *Campylobactor*, *Yersinia* and *Neisseria*.

30 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de acuerdo con la reivindicación 15 en el tratamiento de una infección bacteriana Gram negativa, en donde la infección bacteriana se selecciona de las especies *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Acinetobacter*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus*, y *Neisseria*.