

(11) Número de Publicação: **PT 2512474 E**

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/4412 (2014.01) **A61K 31/4418**
(2014.01)

A61K 31/4427 (2014.01) **A61K 31/4439**
(2014.01)

A61K 31/506 (2014.01) **C07D 213/64** (2014.01)

C07D 401/04 (2014.01) **C07D 401/08** (2014.01)

C07D 401/10 (2014.01) **C07D 401/12** (2014.01)

C07D 407/04 (2014.01) **C07D 407/10** (2014.01)

C07D 409/04 (2014.01) **C07D 413/10** (2014.01)

C07D 413/12 (2014.01)

(22) Data de pedido: **2010.12.06**

(30) Prioridade(s): **2009.12.16 US 287035 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2012.10.24**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.11.05**
245/2014

(73) Titular(es):

PFIZER INC
235 EAST 42ND STREET NEW YORK, NY 10017
US

(72) Inventor(es):

ANTHONY MARFAT **US**
USA REILLY **US**
MATTHEW FRANK BROWN **US**
YE CHE **US**
MICHAEL JOSEPH MELNICK **US**

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA **PT**

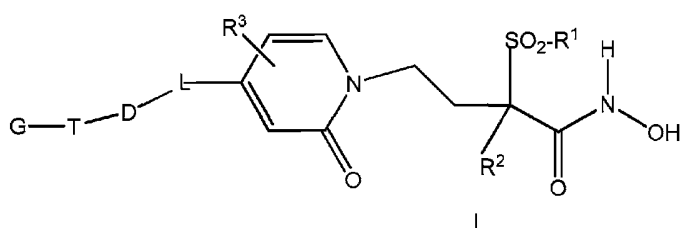
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE ÁCIDO HIDROXÂMICO N-LIGADO ÚTEIS COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UMA NOVA CLASSE DE DERIVADOS DE ÁCIDO HIDROXÂMICO, À SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DE LPXC, E MAIS ESPECIFICAMENTE À SUA UTILIZAÇÃO PARA TRATAR INFEÇÕES BACTERIANAS. FÓRMULA (I).

RESUMO**“DERIVADOS DE ÁCIDO HIDROXÂMICO N-LIGADO ÚTEIS COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS”**

A presente invenção refere-se a uma nova classe de derivados de ácido hidroxâmico, à sua utilização como inibidores de LpxC, e mais especificamente à sua utilização para tratar infecções bacterianas. Fórmula (I).



DESCRIÇÃO

“DERIVADOS DE ÁCIDO HIDROXÂMICO N-LIGADO ÚTEIS COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS”

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a novos derivados de ácido hidroxâmico que são úteis para o tratamento de infecções bacterianas, especialmente infecções por bactérias Gram negativas. A invenção também se refere a métodos de utilização de tais compostos no tratamento de infecções bacterianas em mamíferos, e a composições farmacêuticas que contêm tais compostos.

Antecedentes da Invenção

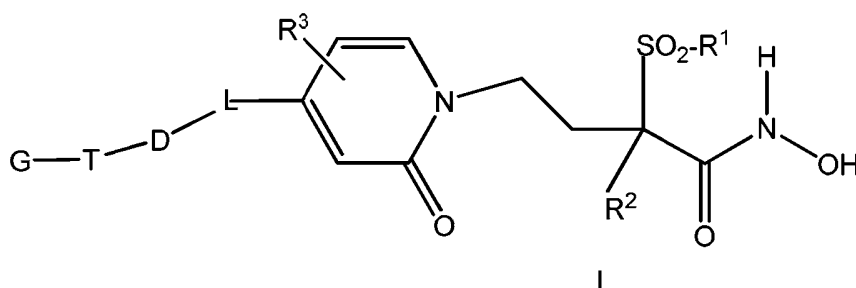
A infecção por bactérias Gram negativas tais como *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae que produz β -lactamase de Espetro Estendido (ESBL), e *Acinetobacter baumannii* é um importante problema de saúde, especialmente no caso de infecções adquiridas em hospitais. Além disso, há um nível crescente de resistência às atuais terapêuticas com antibióticos, que limita gravemente opções de tratamento. Por exemplo, em 2002, 33 % de infecções por *Pseudomonas aeruginosa* de unidades de tratamento intensivo foram resistentes a fluoroquinolonas, enquanto a resistência a imipenem foi de 22 % (CID 42: 657-68, 2006). Além disso, as infecções resistentes a múltiplos fármacos (MDR) estão também a aumentar; no caso de *Pseudomonas aeruginosa*, MDR aumentou de 4 % em 1992 a 14 % em 2002 (Biochem Pharm 71: 991, 2006).

As bactérias Gram negativas são únicas em que a sua membrana externa contém lipopolissacárido (LPS), que é crucial para manter integridade da membrana, e é essencial para a viabilidade bacteriana (discutido em Ann. Rev. Biochem 76: 295-329, 2007). O componente lipídico principal do LPS é Lípido A, e a inibição da biossíntese de Lípido A é letal para as bactérias. O lípido A é sintetizado na superfície

citoplasmática da membrana interna bacteriana através de uma via que consiste em nove enzimas diferentes. Estas enzimas são altamente conservadas na maioria das bactérias Gram negativas. A LpxC é a enzima que catalisa a primeira etapa dedicada, na via de biossíntese do Lípido A, à remoção do grupo N-acetilo de UDP-3-O-(R- 3-hidroxi miristoil)-N-acetilglucosamina. A LpxC é um enzima dependente de Zn^{2+} que não tem homólogo em mamíferos, tornando-a um bom alvo para o desenvolvimento de novos antibióticos. Diversos inibidores de LpxC [UDP-3-O-(R-3-hidroxi miristoil)-GlcNAc desacetilase] com baixa afinidade nM foram relatados (Biochemistry 45: 7940-48, 2006).

Sumário da Invenção

Uma nova classe de inibidores de LpxC foi descoberta. Estes compostos, ou os seus sais farmacêuticos, podem ser representados pela Fórmula I a seguir:



em que:

R^1 é representado por C_1 - C_3 alquilo;

R^2 é representado por hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

R^3 é representado por hidrogénio, halogénio, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 alcoxi, trifluorometilo, ou trifluorometoxi;

L está ausente, ou é representado por uma fração selecionada a partir do grupo que consiste em C_1 - C_6 alquileno que pode ser opcionalmente substituído, C_2 - C_6 alcenileno, C_2 - C_6 alcinileno,

- $(CH_2)_p$ -O- $(CH_2)_n$,

- $(CH_2)_p$ -O- $(CH_2)_z$ -O- $(CH_2)_n$ -;

n é representado por um número inteiro que varia de 0 a 4;
 p é representado por um número inteiro que varia de 0 a 4;
 q é representado por um número inteiro que varia de 0 a 6;
 z é representado por um número inteiro que varia de 1 a 4;
 D é representado por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em:

- i) (C₃-C₁₀)Cicloalquilo, opcionalmente substituído,
- ii) (C₆-C₁₀)arilo, opcionalmente substituído,
- iii) heteroarilo, opcionalmente substituído,
- iv) heterocíclico, opcionalmente substituído,

T está ausente, ou é representado por -S-(CH₂)_z-O-(CH₂)_n,
 -O-(CH₂)_z-S-(CH₂)_n, - (CH₂)_q-, - (CH₂)_n-C(O)-(CH₂)_p-,
 - (CH₂)_n-O-(CH₂)_p-, - (CH₂)_n-S-(CH₂)_p, -O-(CH₂)_p-C(O)-(CH₂)_n-,
 - (CH₂)_p-C(O)-(CH₂)_q-O-(CH₂)_n-, -O-(CH₂)_z-O-(CH₂)_n-, -O-C₁-C₆
 alquilenos opcionalmente substituídos, -S-C₁-C₆ alquilenos
 opcionalmente substituídos, -O-(CH₂)_z-O-(CH₂)_z-O-(CH₂)_n-,
 -S-(CH₂)_z-S-(CH₂)_n-, - (CH₂)_n-SH, ou - (CH₂)_n-OH, e;

G está ausente, ou é representado por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em:

- i) (C₃-C₁₀)Cicloalquilo, opcionalmente substituído;
- ii) (C₆-C₁₀)arilo opcionalmente substituído;
- iii) heteroarilo, opcionalmente substituído, e;
- iv) heterocíclico, opcionalmente substituído.

Os compostos de Fórmula I exibem atividade antibacteriana, especialmente contra organismos Gram negativos. Podem ser usados para tratar infecções bacterianas em mamíferos, especialmente seres humanos. Os compostos podem também ser usados para aplicações veterinárias, tais como no tratamento de infecções em animais de fazenda e animais de companhia.

Os compostos de Fórmula I são úteis para tratar uma variedade de infecções; especialmente infecções por bactérias Gram negativas incluindo pneumonia nosocomial, infecções do trato urinário, infecções sistêmicas (bacteriemia e sepse), infecções da pele e tecido mole, infecções cirúrgicas, infecções

intra-abdominais, infeções de pulmão (incluindo aquelas em pacientes com fibrose cística), *Helicobacter pylori* (e alívio de complicações gástricas associadas tais como doença de úlcera péptica, carcinogénese gástrica, etc.), endocardite, infeções de pé diabético, osteomielite, e infeções do sistema nervoso central.

Com a finalidade de simplificar a administração, os compostos serão tipicamente misturados com pelo menos um excipiente e formulados numa forma farmacêutica. Exemplos de tais formas farmacêuticas incluem comprimidos, cápsulas, soluções/suspensões para injeção, aerossóis para inalação e soluções/suspensões para ingestão oral.

Descrição Pormenorizada da Invenção

Definições e Exemplificação

Como usado ao longo desta memória descritiva, incluindo as reivindicações, os seguintes termos têm os significados definidos a seguir, a não ser que especificamente indicado de outro modo. O plural e singular deveriam ser tratados como intercambiáveis, diferente da indicação de número:

- a. "C₁-C₃ alquilo" refere-se a um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada que contém de 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, ou isopropilo, etc.
- b. "C₁-C₃ alcoxi" refere-se a um grupo alcoxi de cadeia linear ou ramificada que contém de 1 a 3 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, etc.
- c. "halogénio" refere-se a um átomo de cloro, flúor, iodo, ou bromo.
- d. "C₁-C₆ alquilenos" refere-se a um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada que contém de 1 a 6 átomos de carbono, que tem ligações simples para união a outros grupos em dois átomos de carbono diferentes. Exemplos de tais grupos alquilenos incluem metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, n-butileno, isobutileno, pentileno, etc. Esta fração alquilenos pode ser opcionalmente substituída em que até 6 átomos de hidrogénio são substituídos por um

substituente selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio, ciano, sulfonamida, imino, iminohidroxi, $-O-R^a$, $-SR^3$, e $-NR^aR^b$ em que R^a e R^b são, cada um, independentemente representados por hidrogénio ou C_1-C_6 alquilo.

e. " C_2-C_6 alcenileno" refere-se a um grupo alceno de cadeia linear ou ramificada que contém de 2 a 6 átomos de carbono e que tem ligações simples para união a outros grupos em dois átomos de carbono diferentes. Exemplos de tais grupos incluem $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH=CH-$, etc.

f. " C_2-C_6 alcinileno" refere-se a um grupo alcino de cadeia linear ou ramificada que contém de 2 a 6 átomos de carbono e que tem ligações simples para união a outros grupos em dois átomos de carbono diferentes. Exemplos de tais grupos incluem $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH=CH-$, etc.

g. " C_1-C_6 alquilo" refere-se a um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada que contém de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo, etc.

h. " C_1-C_6 alquilo, opcionalmente substituído" refere-se a um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada que contém de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo, etc. Tal grupo alquilo pode ser opcionalmente substituído, em que até 6 átomos de hidrogénio são substituídos por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio, ciano, sulfonamida, imino, iminoalcoxi, iminohidroxi, iminoalquilo, $-O-R^a$, $-SR^3$, e $-NR^aR^b$ em que R^a e R^b são, cada um, independentemente representados por hidrogénio ou C_1-C_6 alquilo.

i. " C_1-C_6 alcoxi" refere-se a um grupo alcoxi de cadeia linear ou ramificada que contém de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, pentoxi, etc; que pode não ser substituído ou opcionalmente substituído adicionalmente com halogénio, hidroxi, tiol ou amino ($-NH_2$).

j. "(C₃-C₁₀) cicloalquilo" saturado ou parcialmente saturado refere-se a um radical trialquilo cíclico, monocíclico, bicíclico unido por ponte bicíclico ou bicíclico em que cada fração cíclica tem 3 a 10 átomos de carbono. Exemplos de tais radicais cicloalquilo incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, e similares.

k. Uma fração (C₃-C₁₀) cicloalquilo como descrito acima pode ser opcionalmente substituído, em que até 4 átomos de hidrogénio são substituídos por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio, ciano, nitro, hidroxí, (C₁-C₆)alquilo opcionalmente substituído, (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente substituído, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, oxo, -SO₂NR⁴R⁵, - (CH₂)_m-NR⁵-C(O)-R⁴, - (CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴ e -NR⁴R⁵, em que R⁴ e R⁵ são, cada um, independentemente representados por hidrogénio ou C₁-C₆ alquilo, que pode ser opcionalmente substituído como definido acima, e m é 0-4. Estas substituintes podem ser os mesmos ou diferentes e pode ser localizado em qualquer posição do anel, que é quimicamente permissível.

l. "(C₆-C₁₀)arilo" significa um hidrocarboneto cíclico, aromático que contém de 6 a 10 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos arilo incluem fenilo, naftilo, etc.

m. "(C₆-C₁₀)arilo opcionalmente substituído" significa um hidrocarboneto cíclico, aromático como definido acima. Tal fração arilo pode ser opcionalmente substituído com até 4 substituintes diferentes de hidrogénio, cada substituinte é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio, ciano, nitro, hidroxí, (C₁-C₆)alquilo opcionalmente substituído, (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente substituído, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, -SO₂NR⁴R⁵, - (CH₂)_m-NR⁵-C(O)-R⁴, - (CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)-R⁴₁-C(O)-O-R⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴ e -NR⁴R⁵, em que m, R⁴ e R⁵ são como foram definidos acima. Estas substituintes podem ser os mesmos ou diferentes e pode ser localizado em qualquer

posição do anel, que é quimicamente permissível. "Fenilo opcionalmente substituído" refere-se a um anel fenilo substituído como descrito acima.

n. "heteroarilo" refere-se a um anel aromático que tem um, ou mais heteroátomos selecionados a partir de oxigénio, azoto e enxofre. Mais especificamente, refere-se a um anel de 5 ou 6 membros que contém 1, 2, 3, ou 4 átomos de azoto; 1 átomo de oxigénio; 1 átomo de enxofre; 1 azoto e 1 átomo de enxofre; 1 azoto e 1 átomo de oxigénio; 2 átomos de azoto e 1 átomo de oxigénio; ou 2 átomos de azoto e 1 átomo de enxofre. O anel de 5 membros tem 2 ligações duplas e o anel de 6 membros tem 3 ligações duplas. O termo heteroarilo também inclui grupos bicíclicos em que o anel heteroarilo é fusionado a um anel benzeno, anel heterocíclico, um anel cicloalquilo, ou outro anel heteroarilo. Exemplos de tal sistemas de anel heteroarilo incluem, mas não são limitados a, pirrolilo, furanilo, thienilo, imidazolilo, oxazolilo, indolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, purinilo, quinolinilo, benzofuran, tetrazole, isoquinolinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzoxazolilo, 7-benzimidazolilo, ou benzotiazolilo.

o. "heteroarilo, opcionalmente substituído", refere-se a uma fração heteroarilo como definido imediatamente acima, em que até 4 átomos de carbono da fração heteroarilo podem ser substituídos com um substituinte, cada substituinte é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio, ciano, nitro, hidroxí, (C₁-C₆)alquilo opcionalmente substituído, (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente substituído, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, SO₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_m-N-C(O)-R⁴, -(CH₂)_mC(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴ e -NR⁴R⁵, em que m, R⁴ e R⁵ são como foram definidos acima. Estas substituintes podem ser os mesmos ou diferentes e pode ser localizado em qualquer posição do anel, que é quimicamente permissível.

p. "heterociclo" ou "anel heterocíclico" refere-se a qualquer anel de 3 ou 4 membros que contém um heteroátomo selecionado a partir de oxigénio, azoto e enxofre; ou um anel de 5, 6, 7, 8, 9, ou 10 membros que contém 1, 2, ou 3 átomos de azoto; 1 átomo de oxigénio; 1 átomo de enxofre; 1 azoto e 1 átomo de enxofre; 1 azoto e 1 átomo de oxigénio; 2 átomo de oxigénios em posições não adjacentes; 1 oxigénio e 1 átomo de enxofre em posições não adjacentes; ou 2 átomos de enxofre em posições não adjacentes. O anel de 5 membros tem 0 a 1 ligação dupla, os anéis de 6 a 7 membros têm 0 a 2 ligações duplas, e os anéis de 8, 9, ou 10 membros podem têm 0, 1, 2, ou 3 ligações duplas. O termo "heterocíclico" também inclui grupos bicíclicos em que qualquer dos anéis heterocíclicos acima é fusionado a um anel benzeno, um anel ciclohexano ou ciclopentano ou outro anel heterocíclico (por exemplo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrahydroquinolilo, benzofurilo, dihydrobenzofurilo ou benzotienilo e similares). Heterocíclicos incluem: pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, azepano, azocano, morfolinilo, isocromilo, quinolinilo, tetrahydrotriazina, tetrahydropirazol, dihydrooxatol-4-ilo, dihydro-1H-isoindol, tetrahydro-oxazolilo, tetrahydro-oxazinilo, tiomorfolinilo, tetrahydropirimidinilo, dioxolinilo, octahydrobenzofuranilo, octahydrobenzimidazolilo, e octahydrobenzotiazolilo.

q. "heterocíclico, opcionalmente substituído" refere-se a uma fração heterocíclica como definido imediatamente acima, em que até 4 átomos de carbono da fração heterociclo podem ser substituídos com um substituinte, cada substituinte é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio, ciano, nitro, hidroxí, (C₁-C₆)alquilo opcionalmente substituído, (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente substituído, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, oxo, SO₂NR⁴R⁵, - (CH₂)_m-N-C(O)-R⁴, - (CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵,

$-C(O)-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-SR^4$, $-SO_2R^4$ e $-NR^4R^5$, em que m, R^4 e R^5 são como foram definidos acima. Estes substituintes podem ser os mesmos ou diferentes e podem estar localizados em qualquer posição do anel que seja quimicamente permissível. Qualquer átomo de azoto dentro de tal anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído com (C_1-C_6) alquilo, ou qualquer outro substituinte listado acima, se tal substituição for quimicamente permissível. Qualquer átomo de enxofre no anel pode ser substituído ainda com 1 ou 2 átomos de oxigénio.

r. "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade de um composto de Fórmula I que, quando é administrada a um paciente, proporciona o efeito desejado; isto é, reduzir a gravidade dos sintomas associados a uma infecção bacteriana, diminuir o número de bactérias no tecido afetado, e/ou prevenir que as bactérias no tecido afetado aumentem em número.

s. "paciente" refere-se a animais de sangue quente tais como, por exemplo, porquinhos-da-índia, ratinhos, ratos, gerbilos, gatos, coelhos, cães, macacos, chimpanzés, e seres humanos.

t. "tratar" refere-se à capacidade dos compostos para aliviar, atenuar ou desacelerar a progressão da infecção bacteriana (ou condição) do paciente ou qualquer dano do tecido associado à doença.

u. "farmaceuticamente aceitável" indica que a substância ou composição precisa ser compatível quimicamente e/ou toxicologicamente, com os outros ingredientes que compreendem uma formulação, e/ou o mamífero a ser tratado com o mesmo.

v. "isómero" significa "estereoisómero" e "isómero geométrico" como definido a seguir.

w. "estereoisómero" significa compostos que possuem um ou mais centros quirais e cada centro pode existir na configuração R ou S. Os estereoisómeros incluem todas as

formas diastereoméricas, enantioméricas e epiméricas bem como racematos e misturas dos mesmos.

v. "isómero geométrico" significa compostos que podem existir nas formas *cis*, *trans*, *anti*, *entgegen* (E), e *zusammen* (Z) bem como misturas dos mesmos.

w. Compostos de "Fórmula I", "fórmula I" e "compostos da invenção" estão a ser usados de maneira intercambiável ao longo da memória descritiva e deveriam ser tratados como sinónimos.

A frase "sal(is) farmacêuticamente aceitável(is)", como usado no presente documento, a não ser que de outro modo indicado, inclui sais de grupos ácidos ou básicos que podem estar presentes nos compostos da presente invenção. Os compostos da presente invenção que são de natureza básica são capazes de formar uma ampla variedade de sais com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Os ácidos que podem ser usados para preparar sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis de tais compostos básicos são aqueles que formam sais de adição de ácido não tóxicos, isto é, sais que contêm aniões farmacologicamente aceitáveis, tais como os sais cloridrato, bromidrato, iodidrato, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e pamoato [isto é, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]. Os compostos da presente invenção que incluem uma fração básica, tal como um grupo amino, podem formar sais farmacêuticamente aceitáveis com vários aminoácidos, além dos ácidos mencionados acima.

A invenção também se refere a sais de adição de base dos compostos da invenção. As bases químicas que podem ser usadas como reagentes para preparar estes sais de base farmacêuticamente aceitáveis são aquelas que formam sais de

base não tóxicos com tais compostos. Tais sais de base não tóxicos incluem, mas não são limitados a aqueles derivados de tais catiões farmacologicamente aceitáveis tais como catiões de metal alcalino (por exemplo, potássio e sódio) e catiões de metal alcalino terroso (por exemplo, cálcio e magnésio), amônio ou sais de adição de amina solúvel em água tais como N-metilglucamina-(meglumina), e o alcanolamônio de cadeia curta e outros sais de base de aminas orgânicas farmacologicamente aceitáveis.

Sais de base adequados são formados a partir de bases que formam sais não tóxicos. Exemplos não limitativos de sais de base adequados incluem os sais de alumínio, arginina, benzatina, cálcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnésio, meglumina, olamina, potássio, sódio, trometamina e zinco. Hemisais de ácidos e bases podem também ser formados, por exemplo, sais de hemissulfato e hemicálcio.

Para uma discussão sobre sais adequados, veja-se *Handbook of Pharmaceutical Salts: Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* por Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Os métodos para preparar sais farmacologicamente aceitáveis de compostos da invenção são conhecidos a um perito na especialidade.

Certos compostos da fórmula (I) podem existir como isômeros geométricos. Os compostos da fórmula (I) podem possuir um ou mais centros assimétricos, existindo, assim, como duas ou mais formas estereoisoméricas. A presente invenção inclui todos os estereoisômeros individuais e isômeros geométricos dos compostos de fórmula (I) e misturas dos mesmos. Enantiômeros individuais podem ser obtidos por meio de separação quiral ou usando o enantiômero relevante na síntese.

Além disso, os compostos da presente invenção podem existir em formas não solvatadas bem como solvatadas com solventes farmacologicamente aceitáveis tais como água, etanol e similares. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para os propósitos da

presente invenção. Os compostos podem também existir num ou mais estados cristalinos, isto é, polimorfos, ou podem existir como sólidos amorfos. Todas tais formas estão abrangidas pelas reivindicações.

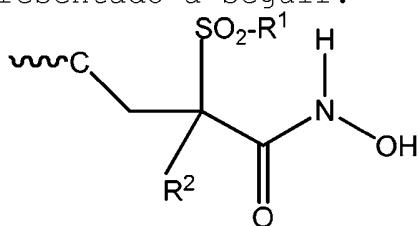
Também se revelam pró-fármacos dos compostos da invenção. Assim certos derivados de compostos da invenção que podem ter pouca ou nenhuma atividade farmacológica por si mesmos podem, quando forem administrados dentro ou sobre o corpo, ser convertidos em compostos da invenção que têm a atividade desejada, por exemplo, por meio de clivagem hidrolítica. Tais derivados são denominados como "pró-fármacos". Informação adicional sobre a utilização de pró-fármacos pode ser encontrada em *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi e W. Stella) e *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Também se revelam compostos da invenção que contêm grupos protetores. Um perito na especialidade também apreciará que os compostos da invenção podem também ser preparados com certos grupos protetores que são úteis para a purificação ou o armazenamento e podem ser removidos antes da administração a um paciente. A proteção e desproteção de grupos funcionais são descritas em "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) e "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edição, T.W. Greene e P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

A presente invenção também inclui compostos isotopicamente marcados, que são idênticos a aqueles indicados na fórmula I, mas para o fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo que tem uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa usualmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem isótopos de hidrogénio, carbono, azoto, oxigénio, fósforo, flúor e cloro, tal como, mas não limitado a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C ,

^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F e ^{36}Cl respectivamente. Os compostos da presente invenção, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos ditos compostos que contêm os isótopos mencionados anteriormente e/ou outros isótopos de outros átomos estão dentro do âmbito desta invenção. Certos compostos isotopicamente marcados da presente invenção, por exemplo, aqueles em que isótopos radioativos tais como ^3H e ^{14}C são incorporados, são úteis em ensaios de distribuição em tecido de substrato e/ou fármaco. Os isótopos tritiados, isto é, ^3H , e carbono-14, isto é, ^{14}C , são particularmente preferidos por sua facilidade de preparação e detetabilidade. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados tais como deutério, isto é, ^2H pode propiciar certas vantagens terapêuticas resultantes da maior estabilidade metabólica, por exemplo, requisitos aumentados de semivida *in vivo* ou requisitos reduzidos de dosagem e, por este motivo, pode ser preferida em algumas circunstâncias. Os compostos isotopicamente marcados desta invenção e pró-fármacos dos mesmos podem ser geralmente preparados ao levar a cabo os procedimentos revelados nos Esquemas e/ou nos Exemplos a seguir, por meio da substituição de um reagente isotopicamente marcado prontamente disponível para um reagente não isotopicamente marcado.

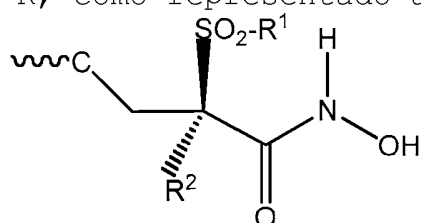
Todos os compostos de Fórmula I contêm uma fração sulfonilo como representado a seguir:



Esta fração sulfonilo será sempre substituída com uma fração $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo. Tipicamente será metilo. O átomo de carbono adjacente ao sulfonilo pode opcionalmente ser substituído, como representado por R^2 . Tipicamente ambos R^1 e R^2 serão metilo.

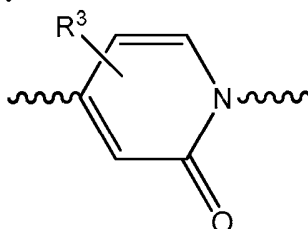
Como é prontamente aparente a um perito na especialidade,

o carbono adjacente à fração sulfonilo é um centro quiral. Portanto, os compostos podem existir como o racemato, como o enantiómero S, ou como o enantiómero R. Numa forma de realização adicional, os compostos podem ser preparados e administrados como o enantiómero R, como representado a seguir:



Como é prontamente aparente a um perito na especialidade, o composto como sintetizado estará raramente presente exclusivamente como um único enantiómero. O enantiómero oposto (isto é, o enantiómero S) pode estar presente em quantidades menores (isto é, "substancialmente puro"). Esta quantidade menor pode ser até 10 % p/p, mais tipicamente não superior a 5 % p/p e numa forma de realização adicional não superior a 1 % p/p.

Todos os compostos de Fórmula I contêm uma piridinona como representado a seguir:



Este anel piridinona será ligado ao resto da molécula via as posições 1 e 4 como representado acima. A fração piridinona pode ser opcionalmente substituída, como representado pela fração R^3 . R^3 pode representar um substituinte diferentes de hidrogénio, como definido acima. Este substituinte diferentes de hidrogénio pode estar localizado em qualquer das posições 3, 4 ou 5 do anel piridinona. Tipicamente, R^3 representará hidrogénio.

Embora a presença de L, T e G seja opcional, todos os compostos de Fórmula I conterão um dos substituintes como definido por D. D pode ser qualquer de arilo, cicloalquilo,

heteroarilo ou heterocíclico, como definido acima. Estes sistemas de anel podem também ser opcionalmente substituídos, como definido acima. Qualquer posição quimicamente permissível de D pode ser ligado à posição 4 do anel piridina ou D pode ser ligado à piridinona via o ligante como definido por L.

A molécula pode conter um dos substituintes definidos por G. G, se estiver presente, pode ser ligado diretamente a D. Alternativamente, o ligante T pode ligar G e D. G pode ser qualquer de arilo, cicloalquilo, heteroarilo ou heterocíclico como definido acima. Estes sistemas de anel podem também ser opcionalmente substituídos, como definido acima.

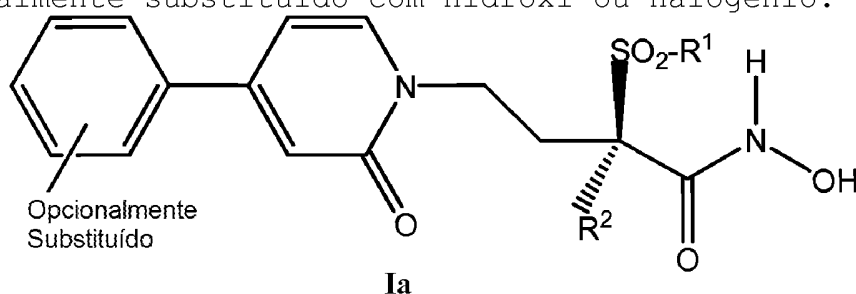
Se G estiver ausente, a molécula pode terminar com T ou D como a cauda. Se a molécula terminar com T, então um perito na especialidade reconhecerá que qualquer dos ligantes especificados acima terão um átomo de hidrogénio adicional no átomo terminal desse substituinte específico, devido à falta de uma ligação a G.

Formas de realização mais específicas da invenção incluem compostos de Fórmula I em que:

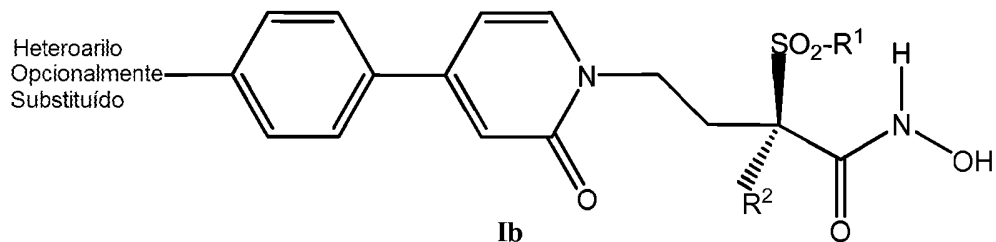
- a) R^1 é metilo;
- b) R^1 e R^2 são, cada um, metilo;
- c) R^3 é hidrogénio;
- d) L está ausente;
- e) o composto está presente como o enantiómero R (isto é, substancialmente puro);
- f) R^1 e R^2 são, cada um, metilo, D é representado por opcionalmente substituído fenilo e o composto está presente como o enantiómero R (isto é, substancialmente puro);
- g) R^1 e R^2 são, cada um, metilo, L, G e T estão todos ausentes, D é representado por fenilo opcionalmente substituído, e o composto está presente como o enantiómero R (isto é, substancialmente puro);
- h) R^1 e R^2 são, cada um, metilo, L está ausente, D é representado por fenilo opcionalmente substituído, T está ausente, G é representado por heteroarilo, opcionalmente

substituído e o composto está presente como o enantiómero R (isto é, substancialmente puro).

Numa forma de realização adicional, a invenção refere-se a um subgénero representado pela Fórmula Ia a seguir. Como representado a seguir, L, T e G estão todos ausentes. D é fenilo opcionalmente substituído, R³ é hidrogénio e o composto está presente como o enantiómero R (isto é, o enantiómero S pode opcionalmente estar presente como uma impureza menor, tipicamente não mais de 5 % p/p, mais tipicamente não mais de 1 % p/p). Numa forma de realização adicional, o anel fenilo é substituído com até 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogénio, hidroxil, C₁-C₃ alquilo, C₁-C₃ alcoxi, trifluorometil, trifluorometoxi, e C₁-C₃ alquilo, opcionalmente substituído com hidroxil ou halogénio.



Numa forma de realização adicional, a invenção refere-se a um subgénero representado pela Fórmula Ib a seguir, como representado, L e T estão ambos ausentes, D é fenilo ligado diretamente a G que é heteroarilo opcionalmente substituído. R³ é hidrogénio e o composto está presente como o enantiómero R (isto é, o enantiómero S pode opcionalmente estar presente como uma impureza menor, tipicamente não mais de 5 % p/p, mais tipicamente não mais de 1 % p/p).

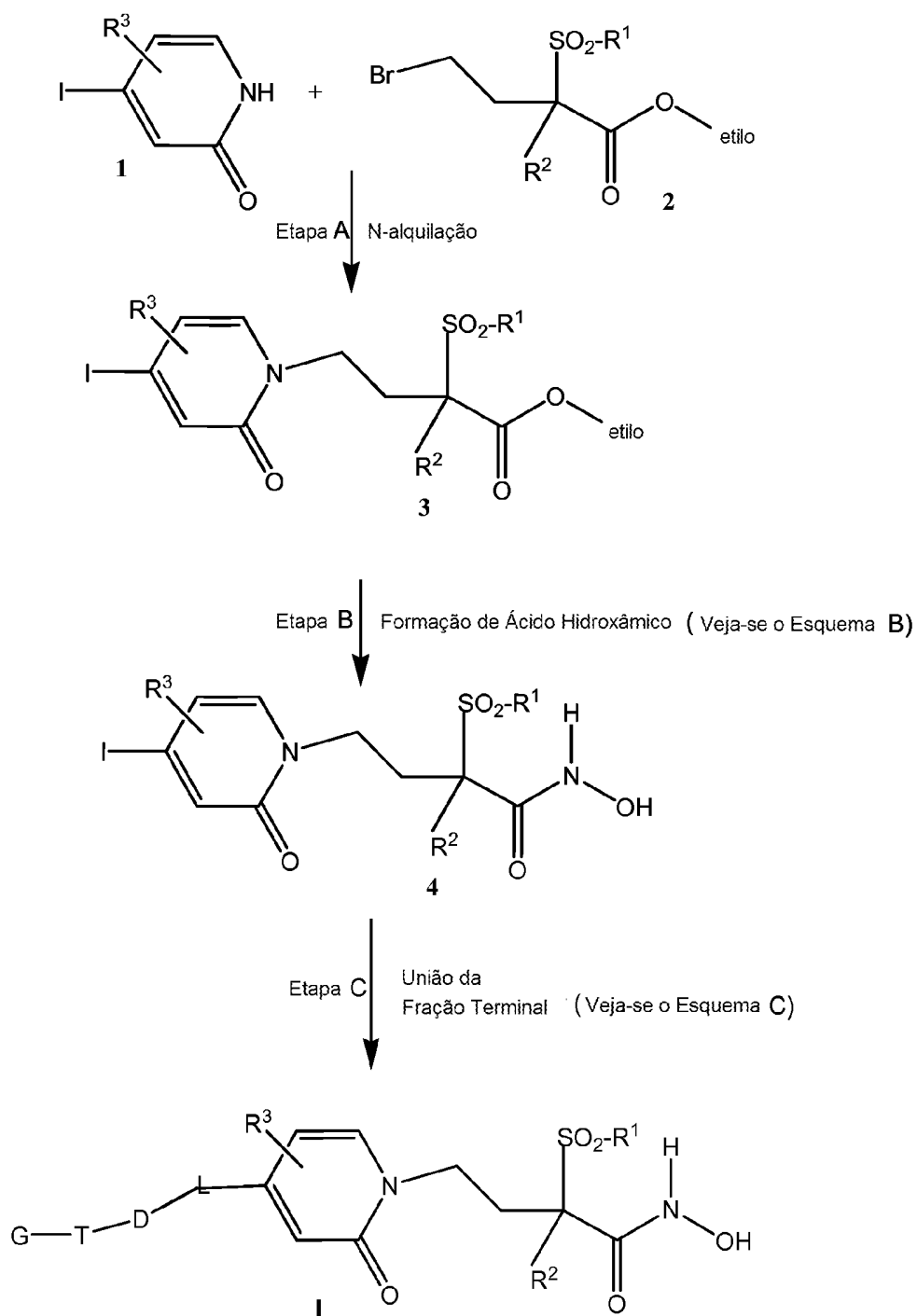


Síntese

Os compostos de Fórmula I podem ser preparados por uma variedade de métodos que são conhecidos de modo análogo na especialidade. Os esquemas de reação apresentados a seguir ilustram um método para preparar estes compostos. Outros, incluindo modificações dos mesmos, serão prontamente aparentes a um perito na especialidade.

O Esquema A a seguir ilustra como preparar os compostos de Fórmula I. A etapa inicial na síntese, como representado na Etapa A, é conduzir uma reação de N-alquilação entre a piridinona de estrutura 1 e o derivado de sulfonilo de estrutura 2, que gera o derivado de sulfonil-piridinona de estrutura 3. Na Etapa B, que é ilustrado ainda no Esquema B, o carboxilato terminal de estrutura 3 é convertido a um derivado de ácido hidroxâmico como é representado na estrutura 4. Na Etapa C, que é ilustrada ainda no Esquema C, a fração terminal, L-D-T-G, é unida à posição 4 da fração piridinona, o que gera o composto desejado de Fórmula I.

Como é prontamente aparente a um perito na especialidade, a ordem em que a Etapa B e a Etapa C são levadas a cabo não é crítica. Se for desejado, a fração terminal representada por L-D-T-G pode ser unida à piridinona e então a fração hidroxâmica pode ser incorporada na molécula. De modo similar, o grupo sintético pode parcialmente completar a Etapa B ou a Etapa C e retornar a esta porção da molécula após completar as modificações requeridas na outra extremidade da molécula. Tais variações são prontamente aparentes a um perito na especialidade.

ESQUEMA A

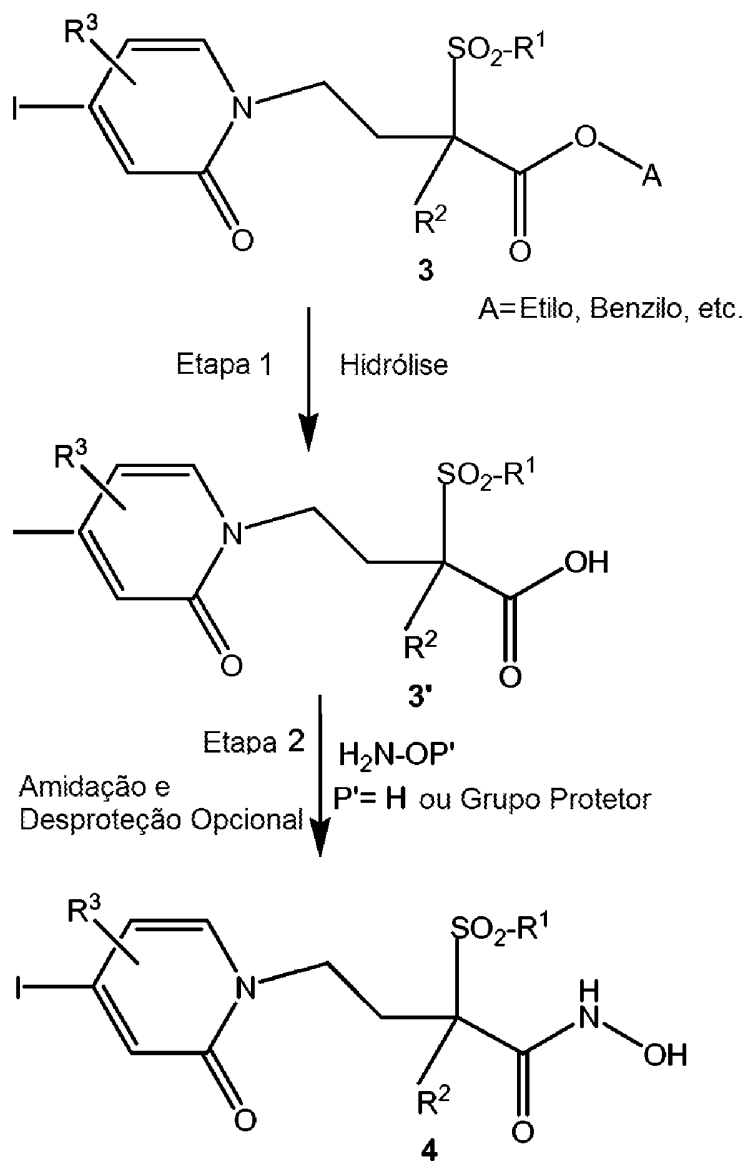
A N-alquilação representada acima na Etapa A pode ser levada a cabo usando técnicas bem conhecidas aos químicos da área médica. Um dos materiais de partida é o derivado de

2-piridinona de estrutura 1. Nesta piridinona, R^3 deveria ser representado pela mesma fração conforme for desejado no produto final, ou uma variação protegida do mesmo. Muitos destes derivados de piridinona são conhecidos na especialidade e o restante pode ser produzido usando técnicas de síntese conhecidas de modo análogo na especialidade. A atenção do leitor é direcionada a Tet. Lett. (2005) Vol 46, 7917 para uma descrição de tais técnicas. A preparação 2A infra, também ilustra a sua preparação.

O outro reagente é o sulfonato de alquilo protegido de estrutura 2. R^1 e R^2 deveria ambos ser representado pela mesma fração conforme for desejado no produto final. Um grupo protetor de etilo é representado, mas qualquer grupo protetor padrão pode ser substituído. Estes sulfonatos de alquilo são também conhecidos na especialidade. A atenção do leitor é direcionada a JOC, (1980) Vol 45, 8, 1486-89 para uma descrição da sua preparação. A preparação 1A infra, também ilustra a sua preparação.

A N-alquilação pode ser levada a cabo como é conhecido na especialidade. Quantidades tipicamente equivalentes dos compostos de estrutura 1 e 2 são colocadas em contato num solvente aprótico tal como tetrahidrofurano na presença de uma base fraca tal como carbonato de potássio, carbonato de cézio, carbonato de sódio, etc. Os reagentes são tipicamente aquecidos e a reação é continuada até ser completada. O produto desejado de estrutura 3 pode ser recuperado e isolado como é conhecido na especialidade. Se for desejado, pode ser purificado, ou alternativamente o produto bruto pode ser usado na seguinte etapa da reação.

Esquema B - Formação de Ácido Hidroxâmico

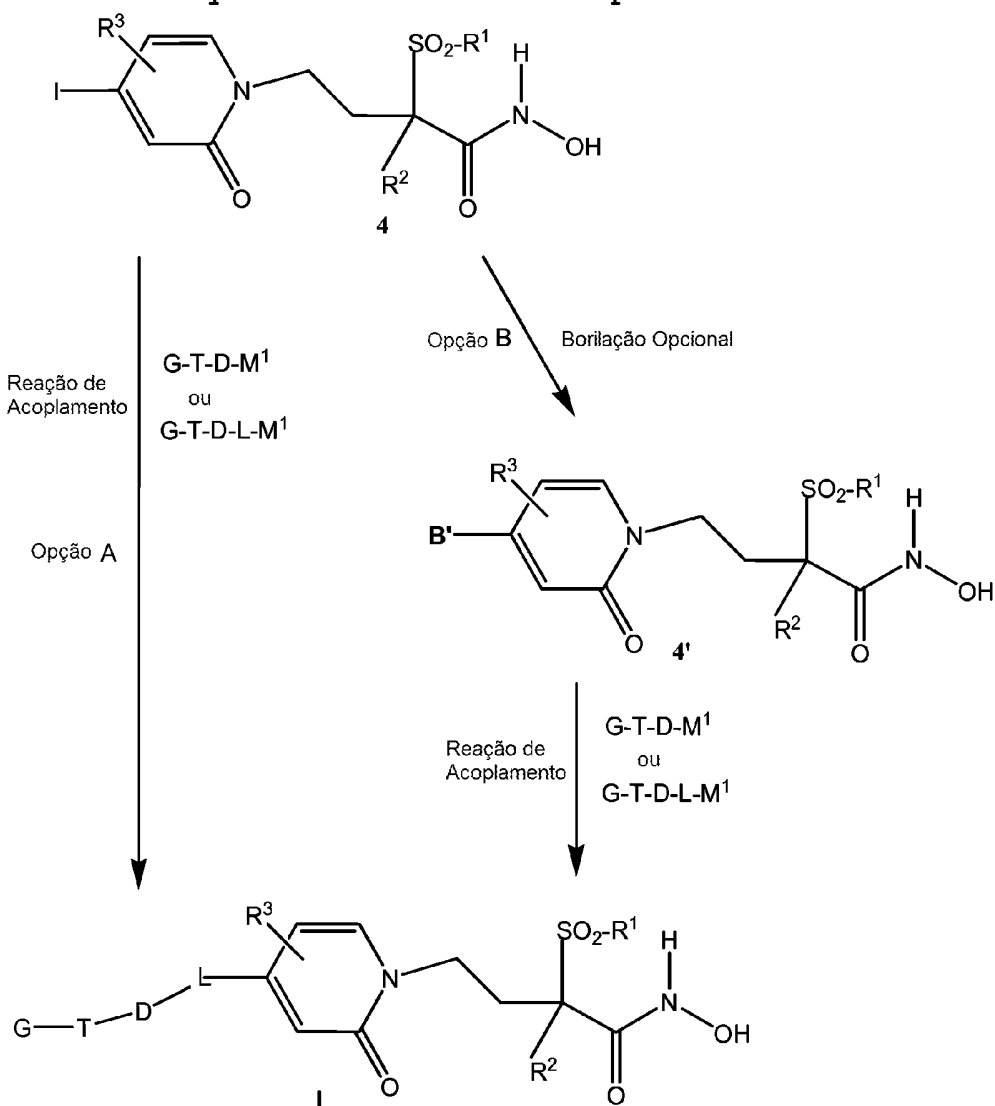


O Esquema B ilustra como incorporar a fração de ácido hidroxâmico nas moléculas. Como é representado na Etapa 1, o grupo protetor é removido do ácido carboxílico, deste modo gerando o intermediário de estrutura 3'. A maneira em que isto é conseguido variará com a identidade do grupo protetor real e é bem conhecida aos peritos na especialidade.

Na Etapa 2, a fração de ácido hidroxâmico, como representado, é incorporada na molécula. Esta pode também ser levada a cabo como é conhecido na especialidade. Se for

desejado, uma hidroxilamina protegida pode ser usada, seguido de uma reação de desproteção subsequente. Alternativamente, a hidroxilamina pode ser diretamente incorporada. Em qualquer caso a funcionalidade do ácido hidroxâmico é incorporada na molécula usando reações de amidação padrão. Por exemplo, o composto de estrutura 3' pode ser colocado em contato com um excesso de cloreto de oxalilo, num solvente aprótico tal como diclorometano para permitir a formação do correspondente cloreto ácido, seguido da adição de um excesso da hidroxilamina ou da hidroxilamina protegida. A reação é então deixada que proceda à conclusão e o composto de estrutura 4 ou seu correspondente intermediário protegido é isolado do meio de reação e purificado como é conhecido na especialidade. Como mencionado acima, qualquer desproteção, se for requerido, pode ser levada a cabo como é conhecido na especialidade. Alternativamente, a amida pode ser formada usando o reagente de acoplamento de amida, 1,1'-carboniliimidazol ou 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida ("EDC1"), como é conhecido na especialidade.

Esquema C - União do Grupo Terminal



No Esquema C, como mostrado acima, a cauda da molécula, isto é, L-D-T-G, é unida à posição 4 do intermediário de piridinona N- hidroxilada gerado na Etapa B. A reação de acoplamento representada no Esquema C pode ser levada a cabo pelos dois métodos alternativos.

Na Opção A, a função de haleto na posição 4 é diretamente deslocada pelo grupo de cauda desejado. Na Opção B, a fração haleto é convertida a um éster de boronato que é subsequentemente deslocado pelo grupo de cauda desejado. Qualquer estratégia pode ser utilizada.

Se a Opção B for escolhida, a boronação pode ser levada a cabo usando técnicas bem conhecidas aos peritos na especialidade. Por exemplo, o intermediário de estrutura 4 é colocado num solvente aprótico (tal como tetrahidrofurano ou dioxano) e então colocado em contato com um organoborano (tal como diboro de neopentilo, bis(pinolacto)diborano, etc.,) na presença de ambos um catalisador de metal de transição (isto é, paládio) e uma base (acetato de potássio, carbonato de cézio, etc.). A reação é deixada que proceda à conclusão. O intermediário borilado descrito pela estrutura 4' pode ser isolado e purificado como é conhecido na especialidade, ou o produto bruto pode ser usado diretamente na seguinte etapa da reação.

Independente de se a Opção A ou a Opção B for escolhida, uma reação de acoplamento é em último caso levada a cabo para unir a fração terminal, G-T-D-L, à posição 4 do intermediário de piridinona. No Esquema C acima, o co-reagente é representado como G-T-D-L-M¹. No entanto o leitor é lembrado que a presença de G, T, e L é toda opcional. Somente D é requerido. Assim, o co-reagente com a piridinona pode ser qualquer de D-M¹, T-D-M¹, G-T-D-M¹, G-T-D-L-M¹, T-D-L-M¹ ou D-L-M¹. Portanto, G-T-D-L-M¹ será representado pela mesma fração conforme for desejado no produto final, exceto que será substituído por um átomo de halogénio, um metal tal como magnésio, cobre, ou um éster de boronato, etc. no ponto desejado de união ao intermediário de piridinona (isto é, o outro reagente). As caudas abrangidas pela Fórmula I, isto é, G-T-D-L, são conhecidas na especialidade ou podem ser preparadas pelos métodos conhecidos de modo análogo na especialidade.

A maneira em que a reação de acoplamento é levada a cabo varia com o tipo de ligação a ser formada, isto é, (carbono-carbono, carbono-azoto, carbono-oxigénio, carbono-enxofre, etc.). Se uma ligação carbono-carbono for desejada, então uma estratégia de Suzuki-Miyaura pode ser usada. Em tal reação, M¹ será representado por um ácido/éster borónico ou um átomo de

halogénio. Quantidades molares equivalentes dos reagentes serão colocadas em contato num solvente tal como THF, dioxano, água, tolueno, ou uma mistura dos mesmos; na presença de um catalisador de metal de transição tal como paládio, ou níquel (ou catalisador ligado por resina) juntamente com uma base tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, fluoreto de cézio ou carbonato de cézio. Os reagentes serão aquecidos por micro-ondas ou outra técnica convencional até a conclusão. Uma vez concluído, o produto desejado pode ser isolado e recuperado da reação e purificado adicionalmente como é conhecido na especialidade.

Alternativamente uma estratégia de acoplamento de Ullmann pode ser usada. Em tal reação, M^1 será cobre ou níquel e a posição 4 da piridinona será substituída com um átomo de iodo (isto é, a Opção A será escolhida). Quantidades equivalentes dos reagentes serão colocadas em contato num solvente aprótico tal como éter, DMF, ou DME e os reagentes são aquecidos até que a reação seja completada. O produto desejado de fórmula I pode ser isolado e purificado como é conhecido na especialidade.

Se uma ligação carbono-oxigénio ou carbono-enxofre for desejada, então um acoplamento de éter de Williamson/Ullmann ou reação de Mitsunobu pode ser utilizado para produzir estes derivados. G-T-D-L- M^1 será representado pela mesma fração conforme for desejado no produto final, exceto que será substituído por uma função hidroxilo no ponto desejado de união à piridinona. Se um tioéter for desejado, G-T-D-L- M^2 será uma fração dissulfeto apropriadamente substituída.

A reação de éter de Ullmann pode ser levada a cabo na presença de sais de cobre. Se uma abordagem de éter de Williamson for usada, então quantidades equivalentes dos reagentes serão colocadas em contato num solvente aprótico tal como dioxano na presença ou ausência de um catalisador de transferência de fases tal como 18-coroa-6. Uma base tal como hidróxido de potássio, t-butóxido de sódio ou metóxido de sódio tipicamente será adicionado também. Os reagentes serão

aquecidos por micro-ondas ou outra técnica convencional para completar a reação. O produto desejado pode ser isolado e purificado como é conhecido na especialidade.

Se uma ligação de carbono-azoto for desejada, então um acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig ou estratégia de Ullmann, similar a essa descrita acima, pode ser utilizada. Quantidades equivalentes dos reagentes serão colocadas em contato num solvente aprótico tal como éter, dimetilformamida, ou dimetioxietano na presença de uma fonte de cobre, tal como acetato de cobre, e uma base tal como piridina ou catalisador tal como um complexo de paládio. A reação será deixada que proceda à conclusão e o produto desejado pode ser isolado e purificado como é conhecido na especialidade.

Os esquemas de reação representados acima para produzir o composto de Fórmula I, são meramente ilustrativos. Como é prontamente aparente a um perito na especialidade, podem ser modificados dependendo do composto específico, disponibilidade de reagentes, etc.

Utilizações Médicas e Veterinárias

Os compostos podem ser usados para o tratamento ou prevenção de distúrbios infecciosos, especialmente aqueles causados por bactérias Gram negativas suscetíveis e resistentes a múltiplos fármacos (MDR). Exemplos de tais bactérias Gram negativas incluem *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* spp., *Acromobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Bacteroides fragilis*, *Bordetella* spp., *Borrelia* spp., *Brucella* spp., *Campilobacter* spp., *Citrobacter diversus* (koseri), *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium* spp., *Haemophilus influenzae* (β -lactamase positivas e negativas), *Helicobacter pylori*, *Klebsiella oxitoca*, *Klebsiella pneumoniae* (incluindo aqueles que codificam β -lactamases de espectro estendido (a seguir no presente documento "ESBLs"), *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis* (β -lactamase positivas e negativas),

Morganella morganii, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus vulgaris*, *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., membros da *Enterobacteriaceae* que expressam ESBLs KPCs, CTX-M, metalo β -lactamases, e beta-lactamases do tipo AmpC que conferem resistência a cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemos atualmente disponíveis, e combinações de inibidor de beta-lactama/beta-lactamase, *Mannheimia haemolyticus*, *Pasteurella* spp., *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Serratia marcescens*, *Treponema* spp., *Burkholderia cepacia*, *Vibrio* spp., *Yersinia* spp., e *Stenotrophomonas maltophilia*.

Numa forma de realização mais específica, as bactérias Gram negativas são selecionadas a partir do grupo que consiste em *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxitoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* e membros da *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas* que expressam ESBLs, KPCs, CTX-M, metalo-3-lactamases, e beta-lactamases do tipo AmpC que conferem resistência a cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemos atualmente disponíveis, e combinações de inibidor de beta-lactama/beta-lactamase.

Exemplos de infecções que podem ser tratadas com os compostos de Fórmula I incluem pneumonia nosocomial, infecções do trato urinário, infecções sistêmicas (bacteriemia e sepse), infecções da pele e tecido mole, infecções cirúrgicas, infecções intra-abdominais, infecções de pulmão em pacientes com fibrose cística, pacientes que sofrem de infecções de pulmão, endocardite, infecções de pé diabético, osteomielite, e infecções do sistema nervoso central.

Além disso, os compostos podem ser usados para tratar infecções por *Helicobacter pylori* no trato GI de seres humanos (e outros mamíferos). A eliminação destas bactérias é associada a resultados clínicos de saúde melhorados incluindo menos

sintomas dispépticos, recorrência reduzida de úlcera péptica e resangramento, risco reduzido de cancro gástrico, etc. Uma discussão mais pormenorizada de erradicação de *H. pylori* e o seu impacto sobre as enfermidades gastrointestinais pode ser encontrada em: www.informahealthcare.com, Expert Opin. Drug Saf. (2008) 7(3).

Com a finalidade de exibir esta atividade anti-infeciosa, os compostos precisam ser administrados numa quantidade terapeuticamente eficaz. Pretende-se que uma "quantidade terapeuticamente eficaz" descreva uma quantidade suficiente do composto para tratar a infeção, numa razão razoável de benefício/risco aplicável a qualquer tal tratamento médico. Será entendido, no entanto, que o médico atendente, dentro do âmbito do julgamento médico sensato, decidirá a dosagem diária total do composto. O nível de dose terapeuticamente eficaz específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo o distúrbio a ser tratado e a gravidade do distúrbio; a atividade do composto específico utilizado; a composição específica utilizada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, via de administração, e taxa de excreção do composto específico utilizado; a duração do tratamento; fármacos usados em combinação ou coincidentes com o composto específico utilizado; e fatores similares bem conhecidos nas especialidades médicas. Como uma diretriz geral, no entanto, a dose diária total variará tipicamente de cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 5000 mg/kg/dia em dose única ou em doses divididas. Tipicamente, as dosagens para seres humanos variará de cerca de 10 mg a cerca de 3000 mg por dia, numa dose única ou múltiplas doses.

Qualquer via tipicamente usada para tratar enfermidades infecciosas, incluindo oral, parentérica, tópica, retal, transmucosal, e intestinal, pode ser usada para administrar os compostos. Administrações parentéricas incluem injeções para gerar um efeito sistémico ou injeções diretamente à área

afligida. Exemplos de administrações parentéricas são técnicas de injeções ou infusões subcutânea, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intratecal, e intraocular, intranasal, intraventricular. Administrações tópicas incluem o tratamento de áreas acessíveis prontamente por aplicação local, tal como, por exemplo, olhos, ouvidos incluindo infecções do ouvido externo e médio, vaginal, ferida aberta, pele incluindo a superfície da pele e as estruturas dérmicas subjacentes, ou outro trato intestinal inferior. Administração transmucosal inclui aplicações em aerossol nasal ou inalação.

Formulações

Os compostos da invenção podem ser formulados para a administração de qualquer forma para utilização na medicina humana e veterinária, por analogia com outros agentes bioativos tais como antibióticos. Tais métodos são conhecidos na especialidade e são sumarizados a seguir.

A composição pode ser formulada para a administração por qualquer via conhecida na especialidade, tal como subdérmica, por inalação, oral, tópica ou parentérica. As composições podem ser em qualquer forma conhecida na especialidade, incluindo, mas não limitada a comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pastilhas, cremes ou preparações líquidas, tais como soluções ou suspensões orais ou parentéricas estéreis.

As formulações tópicas da presente invenção podem ser apresentadas como, por exemplo, pomadas, cremes ou loções, pomadas/gotas oftálmicas e gotas óticas, compressas impregnadas e aerossóis, e podem conter aditivos convencionais apropriados tais como conservantes, solventes para ajudar penetração do fármaco e emolientes, etc. Tais formulações tópicas podem também conter portadores convencionais, tais como creme ou bases de pomada e etanol ou álcool oleílico para loções. Tais portadores podem estar presentes, por exemplo, de cerca desde 1 % até cerca de 98 % da formulação.

Os comprimidos e cápsulas para a administração oral podem ser em formas de apresentação de dose unitária, e podem conter

excipientes convencionais tais como agentes de ligação, por exemplo, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinilpirrolidona; cargas, por exemplo, lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes de formação de comprimidos, por exemplo, estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo, amido de batata; ou agentes molhantes aceitáveis tais como lauril sulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal.

Preparações líquidas orais podem ser na forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes da utilização. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais, tais como agentes de suspensão, por exemplo, sorbitol, metil celulose, glucose xarope, gelatina, hidroxietil celulose, carboximetil celulose, gel de estearato de alumínio ou gorduras comestíveis hidrogenadas, agentes emulsificantes, por exemplo, lecitina, monooleato de sorbitano, ou acácia; veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo, óleo de amêndoas, ésteres oleosos tais como glicerina, propileno glicol, ou álcool etílico; conservantes, por exemplo, p-hidroxibenzoato de metilo ou propilo ou ácido sórbico, e, se for desejado, agentes aromatizantes ou corantes convencionais.

Para a administração parentérica, formas farmacêuticas unitárias fluidas são preparadas utilizando o composto e um veículo estéril, água sendo típica. O composto, dependendo do veículo e concentração usada, pode ser suspenso ou dissolvido no veículo ou outro solvente adequado. Na preparação de soluções, o composto pode ser dissolvido em água para injeção e esterilizado com filtro antes de carregar num frasco adequado ou ampola e vedar. De maneira vantajosa, os agentes tais como um conservante anestésico local e agentes de tamponamento podem

ser dissolvidos no veículo. Para aumentar a estabilidade, a composição pode ser congelada após carregar no frasco e a água removida sob vácuo. O pó liofilizado seco é então vedado no frasco e um frasco acompanhante de água para injeção pode ser fornecido para reconstituir o líquido antes da utilização. Suspensões parentéricas são preparadas substancialmente da mesma maneira exceto que o composto é suspenso no veículo ao invés de ser dissolvido e a esterilização não pode ser conseguida por meio de filtração. O composto pode ser esterilizado por exposição a óxido de etileno antes de suspender no veículo estéril. De maneira vantajosa, um tensioativo ou agente molhante é incluído na composição para facilitar a distribuição uniforme do composto.

As composições podem conter, por exemplo, de cerca de 0,1 % em peso, a cerca de 60 % em peso, do material ativo, dependendo do método de administração. Onde as composições compreendem unidades de dosagem, cada unidade conterá, por exemplo, de cerca de 5-500 mg do ingrediente ativo. A dosagem conforme é utilizada para o tratamento em humanos adultos variará, por exemplo, de cerca de 10 a 3000 mg por dia, dependendo da via e frequência de administração.

Se for desejado, os compostos da invenção podem ser administrados em combinação com um ou mais agentes antibacterianos adicionais ("o agente ativo adicional"). Tal utilização de compostos da invenção em combinação com um agente ativo adicional pode ser para utilização simultânea, separada ou sequencial.

Os Exemplos e preparações proporcionados a seguir ilustram adicionalmente e exemplificam os compostos da presente invenção e métodos de preparação de tais compostos. É para ser entendido que o âmbito da presente invenção não é limitado de modo algum pelo âmbito dos seguintes exemplos e preparações. Nos seguintes exemplos, as moléculas com um único centro quiral, a não ser que de outro modo indicado, existem como uma mistura racémica. Aquelas moléculas com dois ou mais

centros quirais, a não ser que de outro modo indicado, existem como uma mistura racêmica de diastereómeros. Enantiómeros/diastereómeros únicos podem ser obtidos pelos métodos conhecidos aos peritos na especialidade.

EXEMPLOS

Procedimentos Experimentais

As experiências foram geralmente levadas a cabo sob uma atmosfera inerte (azoto ou árgon), particularmente em casos onde reagentes ou intermediários sensíveis à humidade ou oxigénio foram utilizados. Solventes e reagentes comerciais foram geralmente usados sem purificação adicional, incluindo solventes anidro onde for apropriado (geralmente produtos Sure-Seal™ da Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Dados de espetrometria de massa são relatados de cromatografia líquida-espetrometria de massa (LCMS) ou ionização química à pressão atmosférica (APCI). Desvios químicos para dados de ressonância magnética nuclear (RMN) são expressos em partes por milhão (ppm, δ) referenciado a picos residuais dos solventes deuterados utilizados. Os pontos de fusão não são corregidos. Espetros de Massa de Baixa Resolução (LRMS) foram registados num Hewlett Packard 5989®, utilizando ionização química (amónio), ou uma plataforma de Ionização Química à Pressão Atmosférica (APCI) Fisons (ou Micro Massa) que utiliza uma mistura 50/50 de acetonitrilo/água com ácido fórmico a 0,1 % como o agente ionizante. Temperatura ambiente ou ambiental refere-se a 20-25 °C.

Para as sínteses, os procedimentos de referência em outros Exemplos, condições de reação (duração de reação e temperatura) podem variar. Em geral, as reações foram seguidas de cromatografia de camada fina ou espetrometria de massa, e submetidas à preparação inicial quando for apropriado. As purificações podem variar entre as experiências: em geral, os solventes e as razões de solventes usados para eluentes/gradientes foram escolhidos para proporcionar R_f s ou tempos de retenção apropriados.

Na discussão acima e nos exemplos a seguir, as seguintes abreviações têm os seguintes significados. Se uma abreviação não for definida, terá o seu significado geralmente aceite.

Aq. = aquoso

m l = multiplete largo

BOC = *terc*-butoxicarbonilo

d l = dobleto largo

s l = singleto largo

CDI = 1,1'-carbonildiimidazol

d = dobleto

dd = dobleto de dobletos

dq = dobleto de quartetos

dt = dobleto de tripletos

DIAD = azocarboxilato de diisopropilo

DMF = dimetilformamida

DMA = dimetilacetamida

DMAp = dimetilaminopiridina

DMSO = sulfóxido de dimetilo

eq. = equivalentes

g = gramas

h = horas

HPLC = cromatografia líquida de alta pressão

GA = grupo abandonante

m = multiplete

M = molar

M% = percentagem em mol

max = máximo

meq = miliequivalente

mg = miligrama

ml = mililitro

mm = milímetro

mmol = milimol

q = quarteto

s = singleto

t ou tr = tripleto

TBS = *terc*-butildimetilsililo
 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
 TLC = cromatografia de camada fina
 p-TLC = cromatografia preparativa de camada fina
 µL = microlitro
 N = normalidade
 MeOH = metanol
 DCM = diclorometano
 HCl = ácido clorídrico
 ACN = acetonitrilo
 MS = espectrometria de massa
 ta = temperatura ambiente
 EtOAc = acetato de etilo
 EtO = etoxi
 Ac = acetato
 NMP = 1-metil-2-pirrolidinona
 µL = microlitro
 J = constante de acoplamento
 RMN = ressonância magnética nuclear
 MHz = megahertz
 Hz = hertz
 m/z = razão de massa em relação à carga
 min = minutos
 ppt = precipitado
 CBZ = benziloxicarbonilo
 DCC = 1,3-diciclohexilcarbodiimida
 PyBop = hexafluorofosfato de
 benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidino-fosfônio
 Pd(dppf)Cl₂ = cloreto de
 bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II) Pd(dppf)Cl₂
 complexo de DCM
 Pd tetrakis = Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0)
 Pd (II) EnCat = Pd (II) EnCat™ BINAP 30
 LDA = diisopropilamida de lítio

mCPBA = ácido meta-cloroperbenzoico
 MTBE = metil terc-butil éter
 CDMT = 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina
 NMM = morfilina de N-metilo
 TMS = sililo de trimetilo
 TPP = fosfina de trifenilo
 TPPO = óxido de fosfina de trifenilo
 DME = dimetil éter
 IPA = isopropanol
 Et₂O = dietil éter
 LiHMDS = hexametildisilazida de lítio /
 bis(trimetilsilil)amida de lítio
 9-BBN = 9-Borabíciclo[3.3.1]nonano
 sat. = saturado
 MeTHF = 2-metiltetrahidrofurano

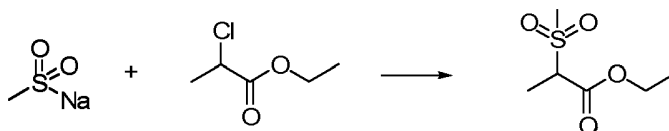
PREPARAÇÃO DE MATERIAIS DE PARTIDA

Preparação 1

Preparação 1A

4-Bromo-2-metil-2-metilsulfonil) butanoato de (+/-)-etilo e enantiômeros individuais (R) e (S).

Etapa A) 2-(Metilsulfonil)propanoato de etilo



Metil sulfinato de sódio (103 g, 937 mmol) foi combinado com o 2-cloropropionato de etilo (109 g, 892 mmol) em etanol (350 ml) num balão de fundo redondo de uma tubuladura de 500 ml. A reação foi aquecida até 77 °C durante 20 horas, e então deixada que se arrefecesse até a temperatura ambiente. Os sólidos foram removidos por meio de filtração através de celite, e a almofada de filtro foi lavada com etanol e os filtrados combinados foram concentrados a vácuo. O produto bruto foi suspenso em dietil éter (250 ml), e os sólidos foram removidos por meio de filtração. O filtrado foi concentrado a

vácuo para proporcionar o composto do título como um óleo amarelo pálido (51 g, 73 %). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,32 (t, $J = 7,05$ Hz, 3 H) 1,67 (d, $J = 7,47$ Hz, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 3,83 - 3,92 (m, 1 H) 4,18 - 4,37 (m, 2 H).

Etapa B) 4-Bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de (+/-)-etilo

Hidreto de sódio (dispersão a 60 % em óleo mineral, 2,33 g, 58,3 mmol) foi lavado com hexano (2x10 ml) num balão de fundo redondo de duas tubuladuras de 100 ml sob azoto então suspenso em DMF (30 ml). A suspensão foi tratada gota a gota com 2-(metilsulfonil)propanoato de etilo (10,0 g, 55,49 mmol) em DMF (10 ml). A mistura foi agitada 30 min a TA, arrefecida até 0 °C, e tratada gota a gota com 1,2-dibromoetano (5,17 ml, 58,8). A mistura foi deixada a aquecer até a temperatura ambiente enquanto se agitava durante a noite. A mistura foi extinta com cloreto de amónio saturado (100 ml) e a mistura foi extraída com dietil éter (4x50 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com cloreto de sódio saturado a 50 % (4x50 ml), secos (MgSO_4), filtrados e o filtrado concentrado a vácuo. O material bruto foi submetido a cromatografia em sílica gel (350 g, 230-400 mesh) eluindo com 10-20 % de EtOAc/hexano para proporcionar o composto do título como um óleo amarelo pálido (7,9 g, 50 %). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,33 (t, $J = 7,05$ Hz, 3 H) 1,64 (s, 3 H) 2,49 - 2,59 (m, 1 H) 2,78 (ddd, $J = 13,89, 10,16, 6,64$ Hz, 1 H) 3,05 (s, 3 H) 3,33 - 3,41 (m, 1 H) 3,46 - 3,54 (m, 1 H) 4,22 - 4,37 (m, 2 H).

Etapa C) Separação quiral de 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de (+/-)-etilo

4-Bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de (+/-)-etilo bruto (1,82 kg) foi purificado via cromatografia flash usando uma coluna LP-600 e tolueno como o eluente para proporcionar 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de (+/-)-etilo puro (1,63 kg). O material purificado foi dissolvido em etanol (75 g/L) e resolvido via cromatografia em multi-coluna quiral (condição listada no Quadro 1) em MCC-2

para proporcionar o enantiômero 1 (738,4 g, $t_R = 4,719$ min, $[\alpha]_{589}^{20} = +14,1^\circ$) a 99 % de pureza enantiomérica e enantiômero #2 (763,8 g, $t_R = 4,040$ min) a 95 % de pureza enantiomérica. A pureza dos enantiômeros foi determinada via HPLC quiral, coluna de 4,6x250 mm Chiralpak AD, 10 μ , 215 nm comprimento de onda, fase móvel: etanol, eluição isocrática em 1 ml/min em temperatura ambiental.

Quadro 1:

Fase Estacionária	ChiralPak AD, 20 μ
Dimensão/Temp da Coluna	5x10 cm/30 °C
Fase móvel	100 % etanol
Concentração de Alimentação	75 g/L em fase móvel
Taxa de Alimentação	4,0 ml/min
Taxa de Eluente	90,5 ml/min
Taxa de Rafinato	35,6 ml/min
Taxa de Extrato	58,9 ml/min
Taxa de Reciclagem	262 ml/min
Período de Tempo	1,0 min

O enantiômero 1 foi determinado como sendo (2R)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo.

Preparação 1B

(+/-)-4-Bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de benzilo
e enantiômeros individuais (R) e (S)

EtapA A) 2-cloropropanoato de benzilo

Álcool benzílico (242 ml, 253 g, 2,34 mol) e piridina (204 ml, 204 g, 2,57 mol) foram dissolvidos em cloreto de metileno (2,5 L) e arrefecidos até 0 °C. Cloreto de 2-cloropropanoilo (250 ml, 327 g, 2,57 mol) foi adicionado gota a gota enquanto se mantinha a temperatura entre 0 °C e 5 °C. Após a adição, a mistura foi deixada a aquecer até a TA durante a noite. A mistura foi lavada com ácido cítrico aquoso a 20 % (2,5 L), NaHCO₃ saturado aquoso (2,5 L), salmoura (2,5 L), seca (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. O líquido castanho resultante (450 g) foi dissolvido numa quantidade pequena de cloreto de metileno e filtrado através de um trajeto curto de sílica gel. Após a concentração, o produto bruto foi purificado via

destilação balão a balão (2×10^{-2} mbar, 90-95X) o que propicia o composto do título como um líquido amarelo pálido (420 g, 90 %). ^1H -RMN: (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 1,75 (d, 3H, CH_3), 4,45 (q, 1H, CHCl), 5,25 (s, 2H, CH_2Ar), 7,40 (m, 5H, ArH).

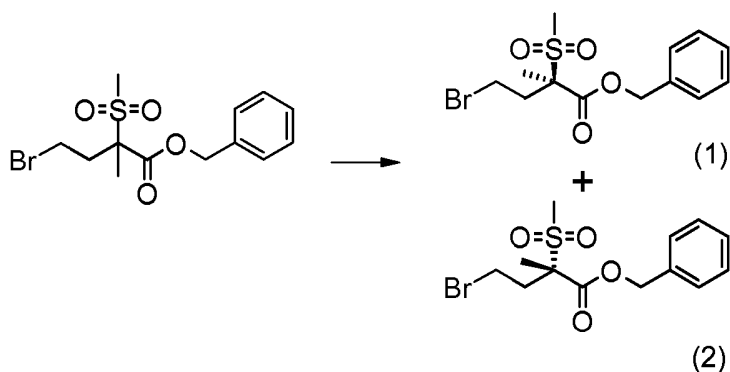
Etapa B) 2-(Metilsulfonil)propanoato de benzilo

2-Cloropropanoato de benzilo foi convertido ao composto do título seguindo o procedimento geral delineado para 2-(metilsulfonil)propanoato de etilo na Preparação 1A. O composto do título foi obtido como um líquido amarelo (389 g, 70 %). ^1H -RMN: (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 1,65 (dt, 3H, CHCH_3), 3,00 (s, 3H, SO_2CH_3), 3,95 (q, 1 H, CH), 5,25 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 7,40 (m, 5H, ArH).

Etapa C) (+/-)-4-Bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de benzilo

2-(Metilsulfonil)propanoato de benzilo foi convertido ao composto do título seguindo o procedimento geral delineado para etilo (+/-)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato na Preparação 1A. O composto do título foi obtido como um líquido amarelo pálido (300 g, 58 %). ^1H -RMN: (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 1,70 (s, 3H, CH_3), 2,60 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 2,80 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 3,00 (s, 3H, SO_2CH_3), 3,35 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 3,50 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 5,30 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 7,40 (m, 5H, ArH)

Etapa D) Separação quiral de (+/-)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de benzilo



(+/-)-4-Bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de benzilo (275g) foi dissolvido em isopropanol/acetonitrilo (900

ml) e resolvido usando um instrumento Analytical SFC-4, coluna AS-H (30x250), uma fase móvel de CO₂/Propanol (90/10), com uma taxa de fluxo de 120 g/min para proporcionar o enantiômero 1 (98 g, ta = 3,09 min, $[\alpha]_{589}^{20} = -13,9^{\circ}$) a 99,94 % de pureza enantiomérica e enantiômero 2 (101,5 g, ta = 4,18 min, $[\alpha]_{589}^{20} = +11,61^{\circ}$) a 97,77 % de pureza enantiomérica.

4-bromo-2-metil-2-metilsulfonil) butanoato de (S)-benzilo

¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,65 (s, 3 H) 2,48 - 2,60 (m, 1 H) 2,74 - 2,86 (m, 1 H) 2,95 (s, 3 H) 3,25 - 3,37 (m, 1 H) 3,40 - 3,52 (m, 1 H) 5,16 - 5,31 (m, 2 H) 7,31 - 7,40 (m, 5 H).

$[\alpha]_{589}^{20} = -13,9^{\circ}$

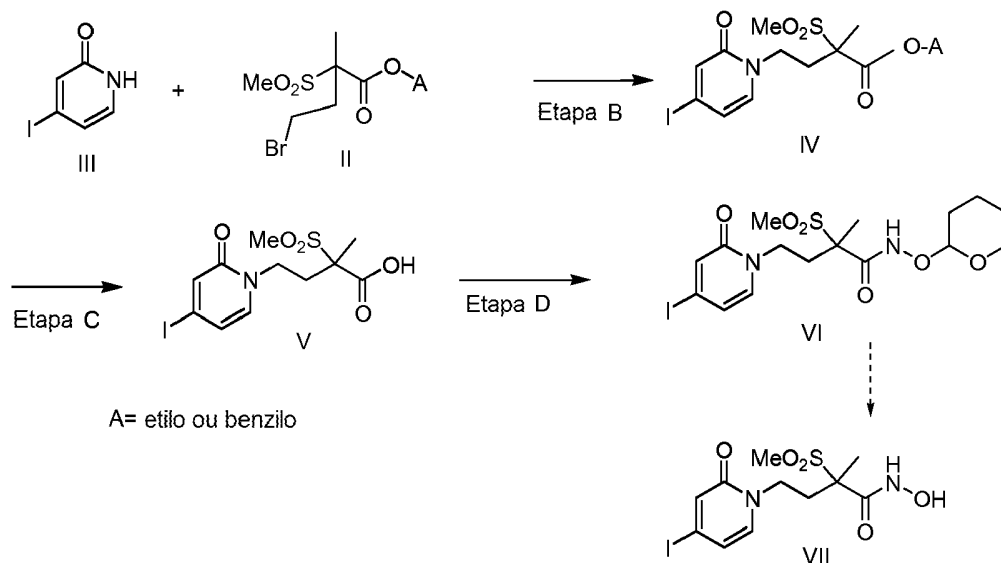
4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de (R)-benzilo

¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,67 (s, 3 H) 2,51 - 2,61 (m, 1 H) 2,75 - 2,87 (m, 1 H) 2,97 (s, 3 H) 3,28 - 3,37 (m, 1 H) 3,40 - 3,60 (m, 1 H) 5,15 - 5,36 (m, 2 H) 7,30 - 7,48 (m, 5 H)

$[\alpha]_{589}^{20} = +11-61^{\circ}$

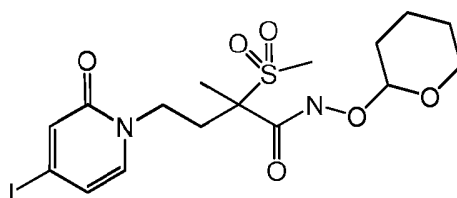
Preparação 2

O Esquema 2 a seguir ilustra a preparação de 4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida e seu correspondente enantiômero R. A sequência de reação na Preparação 2B, é a mesma com a exceção de que (2R)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de benzilo é usado como um material de partida com a finalidade de obter o enantiômero desejado.



Preparação 2A

Síntese do Composto **VI (T3)** :
4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida como uma mistura de diaestereoisômeros.



Etapa A) 4-iodopiridin-2(1 H)-ona (composto III)

2-fluoro-4-iodopiridina (2,21 kg, 9,91 mol) foi suspensa numa mistura de ácido acético (7 L) e H₂O (3,5 L) com agitação mecânica. A mistura foi aquecida a refluxo durante a noite. Após o arrefecimento até a temperatura ambiente, o sólido foi retirado por filtração e concentrado a vácuo. O resíduo foi agitado em Et₂O (3 L), o composto do título (1,72 kg, 7,78 mol) foi colhido por meio de filtração como um sólido amarelo pálido. ¹H-RMN: (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 6,50 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 11,80 (8, 1H)

Etapa	B)	Composto	IV (T1):
<u>4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (A=Et)</u>			

A uma mistura de 4-iodopiridin-2(1H)-ona (3,9 g, 18 mmol), que pode ser produzida na Etapa A acima, e carbonato de césio (11,9 g, 35,3 mmol) em tetrahydrofurano (176 ml) em temperatura ambiental foi adicionado 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (6,08 g, 21,2 mmol) (Composto II). A mistura foi aquecida até 50 °C e agitada durante a noite. A mistura foi deixada que se arrefecesse até a temperatura ambiental e filtrada através de uma almofada de celite. A almofada foi lavada com cloreto de metileno e o filtrado foi concentrado a vácuo. O óleo bruto foi purificado via sílica gel cromatografia, eluindo com heptanos/acetato de etilo. As frações desejadas foram isoladas, o solvente removido via evaporação

giratória
4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo como um sólido. 4,73 g. LCMS: (M+1) 428,2

Etapa	C)	Composto	(V) T2 :	ácido
<u>4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico</u>				

A uma solução de 4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (3,26 g, 7,63 mmol), que pode ser produzida como na Etapa B acima, em tetrahydrofurano/metanol (4:1,60 ml) em temperatura ambiental foi adicionada uma solução de monohidrato de hidróxido de lítio (0,9 M em água, 15,3 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiental durante 3 horas. A mistura foi acidificada com ácido clorídrico aquoso (1 N, 16 ml) e extraída três vezes com cloreto de metileno. Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados a vácuo para proporcionar o ácido 4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico como um sólido. 3,05 g.

LCMS: (M+1) 400,1

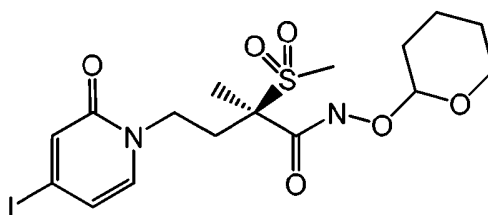
Etapa D) Composto (VI) **T3**: 4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

A uma solução de ácido 4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl) butanoico (3,01 g, 7,54 mmol), que pode ser produzida como na Etapa C acima, em cloreto de metileno (75 ml) em temperatura ambiental foi adicionado cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,02 g, 10,6 mmol), monohidrato de 1-hidroxi benzotriazol (2,08 g, 13,6 mmol), trietil amina (1,89 ml, 13,6 mmol) e O-tetrahydro-2H-piran-2-il-hidroxilamina (1,33 g, 11,3 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiental durante a noite. A mistura foi diluída com cloreto de metileno e água. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com cloreto de metileno duas vezes. Os extratos orgânicos foram combinados e secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados a vácuo a um resíduo bruto. O resíduo bruto foi purificado via cromatografia em sílica gel eluindo com cloreto de metileno e metanol. As frações que contêm o produto desejado foram combinadas e concentradas para proporcionar 4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida como um sólido. 3,62 g LCMS: (M-1) 497

Preparação 2B

Síntese de **T6**:

(2R)-4-(4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida



Etapa A) **T4:**
(2R)-4-Iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il-2-metil-2-(metilsulfonil)
butanoato de benzilo

A uma mistura de 4-iodopiridin-2(1 H)-ona que pode ser produzida como na Etapa A da Preparação 2A (32,9 g, 149 mmol) e carbonato de cézio (102 g, 312 mmol) em tetrahidrofurano (400 ml) em temperatura ambiental foi adicionado (2R)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de benzilo (62,3 g, 178,4 mmol). A mistura foi aquecida até 60 °C e agitada durante a noite. A mistura foi deixada que se arrefecesse até a temperatura ambiental e filtrada através de uma almofada de celite. A almofada foi lavada com acetato de etilo (500 ml), os filtrados combinados e concentrados a vácuo para proporcionar um óleo laranja. O óleo bruto foi purificado via filtração através de uma almofada de sílica gel, eluindo com heptanos/acetato de etilo. As frações desejadas foram isoladas e o solvente foi removido via evaporação giratória o que propicia (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de benzilo como um sólido branco. 44,91 g.

¹RMN (CDCl₃): 7,39-7,36 (5H, m), 7,03 (1H, d, J = 1,76 Hz), 6,77 (1H, d, J = 7,03 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 1,76 Hz, J = 7,03 Hz), 5,21 (2H, d, J = 1,56 Hz), 4,19-4,12 (1H, m), 3,82-3,75 (1 H, m), 2,97 (3H, s), 2,47-2,42 (2H, m), 1,73 (3H, s) ppm.

Etapa B) **T5:** ácido
(2R)4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfon
il) butanoico

A uma solução de (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfo nil) butanoato de benzilo (44,91 g, 91,7 mmol), que pode ser produzida como na Etapa A acima, em tetrahidrofurano (300 ml) e metanol (300 ml) em temperatura ambiental foi adicionado hidróxido de potássio (3,76 M em água, 564 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiental durante 16 horas. O solvente foi removido via evaporação giratória e o

resíduo foi dissolvido em água. A camada aquosa foi lavada com dietil éter e então acidificada com ácido clorídrico concentrado (~pH 2) que proporcionou um precipitado branco. O precipitado foi colhido via filtração, lavado com água e seco a vácuo a um peso constante o que propicia ácido (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico como um sólido branco. 33,2 g. LCMS: (M+1) 400,4 ¹RMN (CD₃OD): 7,34 (1H, d, J = 7,23), 7,03 (1H, d, J = 1,76), 6,69 (1H, dd, J = 1,95, J = 7,23), 4,24-4,16 (1H, m), 4,05-3,98 (1H, m), 3,14 (3H, s), 2,57-2,50 (1H, m), 2,35-2,28 (1 H, m), 1,68 (3H, s) ppm.

Etapa

C)

T6:

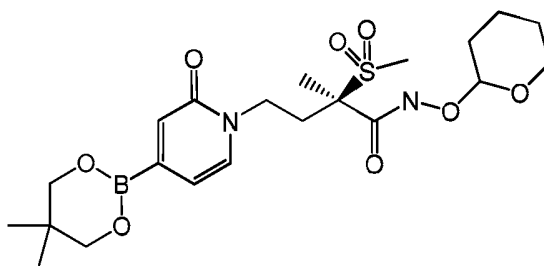
(2R)-4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-2-metil-2-metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida.

A uma solução de ácido (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico, que pode ser produzida como na Etapa B acima, (33,18 g, 83,12 mmol) em cloreto de metileno (400 ml) em temperatura ambiental foi adicionado cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (22,3 g, 116 mmol), monohidrato de 1-hidroxi benzotriazol (22,9 g, 150 mmol), trietil amina (20,9 ml, 150 mmol) e O-tetrahydro-2H-piran-2-il-hidroxilamina (14,6 g, 125 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiental durante a noite. A mistura foi diluída com cloreto de metileno e água. As fases separadas e a fase aquosa extraída com cloreto de metileno duas vezes. Os extratos orgânicos foram combinados e secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados a um resíduo bruto. O resíduo bruto foi dissolvido em cloreto de metileno (~150 ml) com metanol mínimo. A esta solução foi adicionado heptanos (450 ml) e a mistura foi concentrada a vácuo até 150 ml e filtrado. O sólido foi lavado com heptanos e seco a vácuo para dar (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida. 26,1 g

LCMS: (M-1) 497,6

Preparação 3

Síntese de T8:
(2R)-4-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi) butanamida



Etapa A) T7: Ácido
(R)-4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-oxopiridin-1,2 H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoico

Diboro de neopentilo (9,4 g, 28 mmol), KOAc (7,1 g, 69 mmol, 3 eq.) e Pd(dppf)Cl₂ (532 mg, 0,69 mmol, 0,03 eq.) foi adicionado num balão de fundo redondo de 200 ml equipado com um agitador magnético e um funil de adição de 120 ml. O produto da Etapa B da Preparação 2B, ácido (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoico **T5** (9,2 g, 23 mmol, 1,0 equiv.) foi adicionado na funil de adição. O sistema foi purgado com azoto/vácuo e mantido sob azoto. DMSO desgaseificado (45 ml) foi adicionado no funil de adição. O sistema foi purgado de novo com N₂ durante 5 min. A solução **T5** foi adicionada à mistura de reação ao longo de 2 min em temperatura ambiente em seguida aquecida até 80 °C e mantida nessa temperatura durante mais uma hora. A mistura de reação foi arrefecida até a TA e deitada em 100 ml de água. A mistura teve o pH ajustado a 3 com HCl a 6 N e arrefecida durante 30 min. Um sólido escuro formou-se e foi colhido via filtração e seco sob alto vácuo em P₂O₅ durante 3 dias para produzir 13 g de produto sólido. O sólido foi suspenso em 100 ml de MeOH, 16 g de sílica gel foram adicionados e a mistura foi concentrada

a vácuo. O material pré-absorvido foi empacotado num cartucho, carregado numa coluna de sílica gel de 80 g e purificado usando 0 a 20 % de MeOH em DCM (o produto foi retirado por eluição em ~8 % de MeOH) em 45 min a 60 ml/min de taxa de fluxo. As frações desejadas foram concentradas para fornecer 6,3 g de sólido branco pérola (71 %). LCMS m/z 318,0 (M - neopentilo + H), 396,1 (M - neopentilo + DMSO + H); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (s, 6 H) 1,54 (s, 3 H) 2,14 (ddd, $J = 13,04, 10,69, 4,79$ Hz, 1 H) 2,38 (ddd, $J = 13,18, 10,45, 5,86$ Hz, 1 H) 3,16 (s, 3 H) 3,73 (s, 4 H) 3,77 - 3,92 (m, 1 H) 4,05 (ddd, $J = 12,40, 10,74, 4,98$ Hz, 1 H) 6,33 (dd, $J = 6,74, 1,27$ Hz, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 7,59 (d, $J = 6,84$ Hz, 1 H) 13,87 (s 1, 1 H).

Etapa

B)

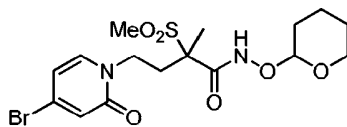
T8:

(2R)-4-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

A uma suspensão do produto da Etapa A acima, **T 7**, (5,0 g, 13 mmol) em 200 ml THF foi adicionado N-metil morfolina (2,0 g, 20 mmol) e 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (2,6 g, 14 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. O-tetrahydro-2H-piran-2-il-hidroxilamina foi adicionada à mistura resultante e foi agitada a TA durante 3 h. Os sólidos foram filtrados e o filtrado foi concentrado a vácuo para baixar o volume a ~20 ml, 20 ml de EtOAc foram adicionados ao líquido e a mistura resultante foi mantida em refrigerador durante 20 h. O sólido branco resultante foi colhido via filtração e seco para fornecer 2,82 g do composto do título. LCMS m/z 341,71 (M - neopentilo + H).

Preparação 4

4-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (Mistura de diaestereoisómeros)



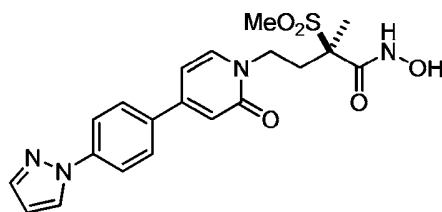
T9: 4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metil-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida.

O composto do título foi feito via um método análogo à preparação de **T3** na Preparação 2A, Etapa D, exceto que 4-bromopiridin-2(1 H)-ona foi usada ao invés de 4-iodopiridin-2(1 H)-ona com rendimentos comparáveis.

m/z+ foi 367

Exemplo 1

(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-f2-oxo-4-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida



Etapa

A)

1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-pirazol

1-(4-bromofenil)-1 H-pirazol (0,34 g, 1,5 mmol), bis(pinacolato)diborano (0,53 g, 2,1 mmol) e acetato de potássio (446 mg, 4,5 mmol) foram combinados num frasco de 4 dracmas em 10 ml de dioxano. A mistura de reação foi borbulhada com azoto durante 10 minutos então Pd(dppf)Cl₂ (110 mg, 0,15 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida a 100 °C durante a noite. A reação foi diluída com 20 ml de EtOAc e 20 ml de 1:1 bicarbonato de sódio saturado / água. A camada orgânica foi isolada e a camada aquosa foi extraída de volta uma vez com 10 ml de EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas em sulfato de magnésio sólido, filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado por meio de eluição do material através de uma almofada curta de sílica gel com EtOAc para

proporcionar um sólido escuro (0,42 g, 100 %). MS (LCMS) m/z 271,4 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,35 (s, 12 H) 6,46 (dd, $J = 2,54, 1,76$ Hz, 1 H) 7,68 - 7,72 (m, 2 H) 7,72 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H) 7,85 - 7,90 (m, 2 H) 7,96 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H).

Etapas

B)

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

Trisdibenzilidina dipaládio (29 mg, 0,049 mmol) foi adicionada a uma mistura de carbonato de potássio (343 mg, 2,46 mmol),

1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-pirazol (133 mg, 0,49 mmol) e (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (245 mg, 0,49 mmol), que pode ser sintetizada como descrito na Preparação 2B em 1,2-dimetoxietano-metanol (5,0 ml, 1:1). A reação foi aquecida até 80 °C e deixada a agitar durante a noite. A reação foi diluída com acetato de etilo (10 ml), filtrada através de uma almofada de Celite, e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia flash (1:0 - 9:1 acetato de etilo/metanol) para proporcionar um resíduo incolor (58 mg, 23 %). MS (LCMS) m/z 513,7 (M-1).

Etapas

C)

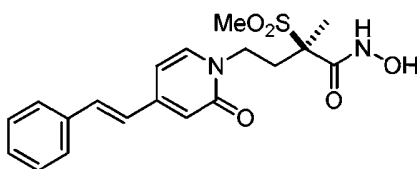
(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridin-1(2H)-il)butanamida

Uma solução de ácido clorídrico (3,0 ml, 4,0 M em 1,4-dioxano) foi adicionada gota a gota a uma solução de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (58 mg, 0,11 mmol) em diclorometano (3,0 ml) e metanol (0,6 ml) a 0 °C. Após 2 h, a reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi triturado com dietil éter, filtrado, lavado com heptano, e seco sob pressão reduzida.

para proporcionar um sólido amarelo claro (47 mg, 98 %). MS (APCI) m/z 431,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,71 (s, 3H), 2,36-2,43 (m, 1 H), 2,59-2,68 (m, 1 H), 3,09 (s, 3H), 3,96-4,05 (m 1 H), 4,30-4,40 (m, 1 H), 6,56 (dd, $J = 1,8, 2,3$ Hz, 1 H), 6,93-6,95 (m, 2H), 7,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,82-7,92 (m, 5H), 8,31 (d, $J = 2,3, 1$ H).

Exemplo 2

(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-metilsulfonil)-2-oxo-4-[(E)-2-fenilvinil]piridin-1(2H)-il) butanamida



Etapa

A)

(2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-[(E)-2-fenilvinil]piridin-1(2H')-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

$\text{Pd EnCat}^{\text{TM}}$ (133 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv), foi adicionado a uma mistura de carbonato de potássio (166 mg, 1,2 mmol, 3,0 equiv), ácido [(E)-2-fenilvinil]borônico (65 mg, 0,44 mmol, 1,1 equiv), e (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (200 mg, 0,40 mmol), que pode ser sintetizada como descrito na Preparação 2B, em 2:1 1,4-dioxano-água (3,6 ml). A reação foi aquecida até 80 °C e deixada a agitar durante a noite. A reação foi diluída com acetato de etilo (10 ml), filtrada através de uma almofada de Celite, e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia flash ((1:1 -0:1 heptano/acetato de etilo) para proporcionar um resíduo branco (90 mg, 47 %). MS (LCMS) m/z 473,7 (M-1).

Etapa

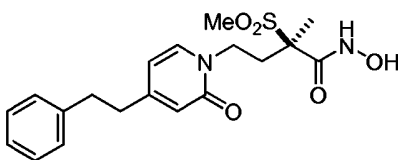
B)

(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-[(E)-2-fenilvinil]piridin-1(2H)-il) butanamida

Uma solução de ácido clorídrico (2,5 ml, 4,0 M em 1,4-dioxano) foi adicionada a uma solução de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[(E)-2-fenilvinil]piridin-1(2H)-il}-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (40 mg, 0,084 mmol) em 5:1 diclorometano-metanol (2,5 ml) a 0 °C. Após 4 h, a reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi triturado com 1:1 pentano-dietil éter, filtrado, lavado com pentano e seco sob pressão reduzida para proporcionar um sólido amarelo claro (33 mg, 76 %). MS (LCMS) m/z 391,4 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,69 (s, 3 H) 2,30 - 2,42 (m, 1 H) 2,56 - 2,69 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,93 - 4,06 (m, 1 H) 4,32 (td, J = 11,76, 4,98 Hz, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 7,00 (d, J = 6,24 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 16,39 Hz, 1 H) 7,30 - 7,42 (m, 3 H) 7,47 (d, J = 16,39 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 7,02 Hz, 2 H) 7,75 (s, 1 H)

Exemplo 3

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



Etapa

A)

(2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-(2-feniletil)piridin-1(2H)-il}-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

Paládio (20 mg, 5 % em carbono ativado) foi adicionado a uma solução purgada com azoto de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[(E)-2-fenilvinil]piridin-1(2H)-il}-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (50 mg, 0,10 mmol), que pode ser produzido como no Exemplo 2, Etapa A, e 1,4-ciclohexadieno (0,20 ml, 2,1 mmol, 20,0 equiv) em etanol (2 ml) em temperatura ambiente. A reação foi deixada a agitar durante 3 dias. A mistura foi filtrada através de um plugue de sílica, lavada com acetato de etilo, e o filtrado resultante foi concentrado sob pressão reduzida.

O material bruto foi purificado por meio de cromatografia flash ((1:1 - 0:1 heptano/acetato de etilo) para proporcionar um óleo incolor (14 mg, 28 %).

MS (LCMS) m/z 475,7 (M-1).

Etapas

B)

(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-(2-feniletil)piridin-1(2H)-il) butanamida

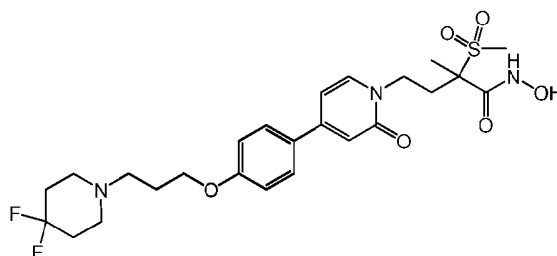
Uma solução de ácido clorídrico (1,0 ml, 4,0 M em 1,4-dioxano) foi adicionada a uma solução de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(2-feniletil)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (14 mg, 0,029 mmol) em 5:1 diclorometano-metanol (1,2 ml) a 0 °C. Após 2 h, a reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi triturado com 1:1 pentano-diclorometano, filtrado, lavado com pentano, e seco sob pressão reduzida para proporcionar um sólido rosa claro (8 mg, 70 %). MS (APCI) m/z 393,3 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,51 (s, 3 H) 2,00 - 2,14 (m, 1 H) 2,24 - 2,36 (m, 1 H) 2,63 - 2,74 (m, 2 H) 2,78 - 2,88 (m, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 3,58-3,73 (m, 1 H) 3,94-4,08 (m, 1 H) 6,16 - 6,26 (m, 2 H) 7,11 - 7,32 (m, 5 H) 7,55 (d, J = 7,41 Hz, 1 H) 11,14 (s 1, 1 H).

Exemplo 4

Cloridrato

de

(+/-)-4-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propoxilfenil}-2-oxo piridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapas A) 1-bromo-4-(3-bromopropoxilbenzeno

Uma suspensão de 4-bromofenol (10,0 g, 58 mmol),

1,3-dibromopropano (14,0 g, 69,4 mmol) e carbonato de potássio (16,0 g, 116 mmol) em DMF/THF (1:1, 200 ml) foi aquecida até 60 °C durante a noite. A reação foi deitada em água e extraída com éter (2 x 200 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água (4 x 200 ml) e salmoura (2 x 200 ml). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. Após a concentração, um sólido branco precipitou, o sólido foi removido por meio de filtração. O filtrado foi concentrado e purificado por meio de cromatografia em coluna flash num Anaolgix SF65-200g coluna (hexanos / acetato de etilo 95:5) para proporcionar o composto do título como óleo limpo (6,28 g, 37 %). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 2,24 - 2,42 (m, 2 H) 3,50 - 3,64 (m, 2 H) 4,08 (t, J = 5,66 Hz, 2 H) 6,74 - 6,86 (m, 2 H) 6,75 - 6,84 (m, 2 H).

Etapa B) 1-[3-(4-bromofenoxi)propil)-4,4-difluoropiperidina

Uma suspensão de 1-bromo-4-(3-bromopropoxi)benzeno (1,85g, 6,29 mmol), cloridrato de 4,4-difluoropiperidina (1,0 g, 6,34 mmol) e carbonato de potássio (2,17 g, 15,7 mmol) em acetonitrilo (100 ml) foi aquecida até 60 °C durante a noite, em seguida concentrada a vácuo. O resíduo foi dividido em partições entre éter e bicarbonato de sódio aquoso saturado. As camadas foram separadas; a camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, água e salmoura. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. A purificação por meio de cromatografia em coluna flash numa coluna analogix SF40-80g (hexanos/acetato de etilo = 7:3) proporcionou o composto do título como um óleo limpo (1,07 g, 50 %). LCMS m/z 334,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,90 - 2,08 (m, 6 H) 2,47 - 2,64 (m, 6 H) 3,99 (t, J = 6,34 Hz, 2 H) 6,75 - 6,81 (m, 2 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H).

Etapa

C)

4-[4-{4-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propoxilfenil}-2-oxo
piridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2
H-piran-2-iloxi) butanamida

Acetato de potássio (1,26 g, 12,8 mmol) foi adicionado a

uma suspensão de 1-[3-(4-bromofenoxi)propil]-4,4-difluoropiperidina (1,07 g, 3,20 mmol) em DMF (10 ml). Após 10 minutos, bis(pinacolato)diborano (1,220 g, 4,80 mmol) e dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno de paládio (II) (261 mg, 0,32 mmol) foram adicionados. A suspensão resultante foi aquecida até 100 °C. Após 1 hora, a reação foi concentrada e o resíduo foi diluído com acetato de etilo (100 ml) e filtrado através de celite. O filtrado foi lavado com bicarbonato de sódio aquoso saturado (2x50 ml). A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em 1,4-dioxano (20 ml). Carbonato de potássio (553 mg, 1,00 mmol), (+/-)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2A (500 mg, 1,00 mmol) foram adicionados, seguido de água (2,0 ml). Uma solução limpa foi formada, Pd EnCat™ (513 mg, 0,20 mmol) foi adicionado e a suspensão resultante foi aquecida durante a noite a 80 °C. Após 16 horas, a reação foi diluída com acetato de etilo (100 ml) e filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado o resíduo foi triturado em temperatura ambiente durante 1 hora em acetato de etilo/DCM 1:1 e filtrado através de celite. O filtrado foi seco (Na₂SO₄) e concentrado.

A purificação por meio de cromatografia em coluna flash numa coluna analogix SF40-80g (DCM/MeOH 98:2 - 95:5) proporcionou o composto do título como óleo limpo (213 mg, 34 %). LCMS m/z 627,0/542,8 (M+1)

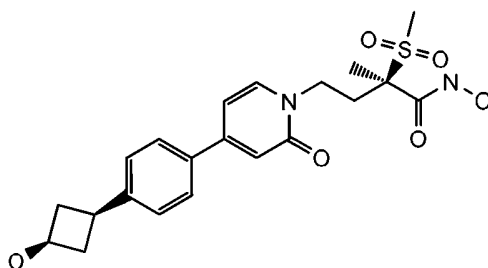
Etapa D) cloridrato de (+/-)-4-[4-(4-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propoxilfenil]-2-oxopiridin-1(2l-P-il)]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

HCl (4,0 M em 1,4-dioxano, 1,0 ml) foi adicionado a uma solução de 4-[4-[4-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2

H-piran-2-iloxi) butanamida (209 mg, 0,334 mmol) em 1,4-dioxano/água (1:1, 5 ml). Após 10 minutos, a reação foi concentrada para dar um sólido branco, o sólido foi triturado com 2-propanol a 50 °C durante 1 h. O composto do título foi isolado por meio de filtração como um sólido branco (146 mg, o sal cloridrato, 75 %). LCMS m/z 542,8 (M+1) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (s, 3H) 2,22 (s l, 3 H) 2,38 (s l, 5 H) 3,11 (s, 3 H) 3,13 - 3,26 (m, 2 H) 3,31 (s l, 2 H) 3,74 (s l, 3 H) 4,14 (t, J = 5,76 Hz, 3 H) 6,59 - 6,72 (m, 2 H) 7,05 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,63- 7,79 (m, 3 H) 11,03 (s l, 1 H) 11,18 (s l, 1 H)

Exemplo 5

(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-(cis-3-hidroxiciclobutil)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapa

A)

Cis-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutanol

Uma solução de cis-3-(4-bromofenil)ciclobutanol (0,500 g, 2,20 mmol), bis(pinacolato)diborano (0,671 g, 2,64 mmol), acetato de potássio (0,864 g, 8,81 mmol) e paládio dppf (89,9 mg, 0,110 mmol) em 1,4-dioxano (20 ml) foi aquecida até o refluxo. Após 2 horas, a reação foi arrefecida até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo e filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado o resíduo resultante foi dividido em partições entre éter e água, uma emulsão foi removida por meio de filtração. As camadas foram separadas; a camada orgânica foi lavada com água (2X) em seguida salmoura (1 x). A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e

concentrada. A purificação por meio de cromatografia em coluna flash numa coluna 25 g de cartucho Kp-sil Biotage SNAP (hexanos/acetato de etilo = 8:2) proporcionou o composto do título (430 mg) como um óleo limpo contaminado com 10 % de cis-3-(4-bromofenil)ciclobutanol.

Etapas

B)

(2R)-4-(4-[4-(cis-3-hidroxiciclobutyl)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

Água (1,0 ml) foi adicionada a uma suspensão de carbonato de potássio (388 mg, 2,81 mmol), (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-[(2R)-tetrahydro-2H-piran-2-iloxi]butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2B (700 mg, 1,40 mmol), e cis-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutanol (385 mg, 1,40 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml). Uma solução limpa foi formada. Pd EnCat™ (380 mg, 0,15 mmol) foi adicionado e a suspensão resultante foi aquecida até 100 °C. Após 2 horas, a reação foi arrefecida até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo (50 ml) e filtrada através de celite eluindo com acetato de etilo (50 ml). O filtrado foi concentrado e o resíduo foi dividido em partições entre diclorometano e água. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (3X). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. A purificação por meio de cromatografia em coluna flash num Analogix SF25-40 g (hexanos / acetato de etilo 1:1 - 05:95) proporcionou o composto do título como um sólido (625 mg, 86 %). LCMS m/z 519,2/435,2 (M+1).

Etapas

C)

(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-(cis-3-hidroxiciclobutyl)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-2-metil-2-metilsulfonil] butanamida

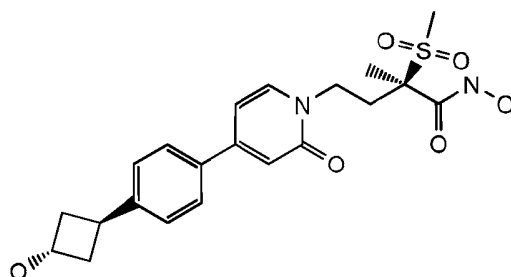
HCl (1,0 N em água, 3,58 ml) foi adicionado a uma solução de

(2R)-4-{4-[4-(cis-3-hidroxiciclobutyl)fenil]-2-oxopiridin-1

(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (620 mg, 1,20 mmol) em 1,4- dioxano (10 ml). Após 2 horas, a reação foi concentrada para dar um sólido castanho. O sólido foi triturado com etanol a 50 °C, durante 30 minutos. Após o arrefecimento, a filtração proporcionou o composto do título como um sólido branco (384 mg, 74 %). LCMS m/z 435,6 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 1,83 - 1,98 (m, 2 H) 2,11 - 2,24 (m, 1 H) 2,44 (d, J = 17,95 Hz, 1 H) 2,54 - 2,69 (m, 2 H) 2,83 - 3,00 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,65 - 3,84 (m, 1 H) 3,98 - 4,18 (m, 2 H) 6,65 (dd, J = 7,02, 2,15 Hz, 1 H) 6,69 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,20 Hz, 2 H) 7,62 - 7,71 (m, 2 H) 7,74 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 11,17 (s, 1 H)

Exemplo 6

(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-(trans-3-hidroxiciclobutil)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapa

A)

Trans-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutanol

Uma solução de trans-3-(4-bromofenil)ciclobutanol (0,500 g, 2,20 mmol), bis(pinacolato)diborano (0,671 g, 2,64 mmol), acetato de potássio (0,864 g, 8,81 mmol) e complexo de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II) dcm (89,9 mg, 0110 mmol) em 1,4-dioxano (20 ml) foi aquecida até o refluxo durante a noite. Após 16 horas, a reação foi arrefecida até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo e filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado, o resíduo resultante foi dividido em partições entre éter e

água, e uma emulsão foi removida por meio de filtração. As camadas no filtrado foram separadas; a camada orgânica foi lavada com água (2X) em seguida salmoura (1 x). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. A purificação numa coluna 25 g de cartucho Kp-sil Biotage SNAP (hexanos/acetato de etilo = 8:2) proporcionou o composto do título como um óleo limpo (508 mg, 84 %).

^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,35 (s, 12 H) 2,35 - 2,62 (m, 4 H) 3,54 - 3,71 (m, 1 H) 4,49 - 4,62 (m, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 3 H) 7,74 - 7,80 (m, 2 H).

Etapa

B)

(2R)-4-(4-[4-(trans-3-hidroxiciclobutil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

Água (1,0) foi adicionada a uma suspensão de carbonato de potássio (499 mg, 3,61 mmol), (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-[(2R)-tetrahydro-2H-piran-2-iloxi]butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2B (900 mg, 1,81 mmol), e

trans-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutanol (495 mg, 1,81 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml). Uma solução limpa foi formada. Pd EnCat™ (482 mg, 0,19 mmol) foi adicionado e a suspensão resultante foi aquecida até 100 °C. Após 2 h, a reação foi arrefecida até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo (50 ml) e filtrado através de celite eluindo com acetato de etilo (50 ml). O filtrado concentrado e o resíduo foi dividido em partições entre diclorometano e água. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (3X). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. A purificação num Analogix SF25-40 g (hexanos / acetato de etilo 1:1-05:95) proporcionou o composto do título como um sólido (383 mg, 40 %). LCMS m/z 517,8 (M-1).

Etapa

C)

(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-(trans-3-hidroxíciclobutil)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

HCl (1,0 N em água, 2,17 ml) foi adicionado a uma solução de (2R)-4-[4-[4-(trans-3-hidroxíciclobutil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (375 mg, 0,723 mmol) em 1,4-dioxano (5 ml). Após 1 hora, a reação foi concentrada para dar um sólido castanho. O sólido foi triturado com 2-propanol a 50 °C, durante 30 minutos. Após o arrefecimento, a filtração proporcionou o composto do título como um sólido branco (187 mg, 60 %). LCMS m/z 435,6 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,11 - 2,23 (m, 1 H) 2,26 - 2,38 (m, 4 H) 2,38 - 2,48 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,42 - 3,60 (m, 1 H) 3,74 (td, J = 12,00, 4,68 Hz, 1 H) 4,00 - 4,21 (m, 1 H) 4,25 - 4,42 (m, 1 H) 6,58 - 6,72 (m, 2 H) 7,36 (d, J = 8,20 Hz, 2 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 7,74 (d, J = 7,22 Hz, 1 H) 11,17 (s 1, 1 H)

Exemplo 7

(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-hidroxíciclohexil)oxilfenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

Etapa A) 8-(4-bromofenoxil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol^{ref 1} (3,6 g, 20,8 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-bromofenol (3,00 g, 18,96 mmol) em THF (20 ml). Trifenilfosfina (4,96 g, 18,9 mmol) e trietilamina (1,92 g, 18,9 mmol) foram adicionados. A solução resultante foi arrefecida até 0 °C e DIAD (3,83 g, 18,9 mmol) foi adicionado por meio de adição gota a gota. A reação foi mantida a 0 °C durante 30 minutos então aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi extinta por meio de adição de água e extraída com éter (2 x 100 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com NaOH a 1 N (2 x 100 ml), então água (2x100 ml). A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. A purificação por meio de cromatografia em coluna flash num Analogix SF40-150 g coluna (hexanos/acetato de etilo 8:2) proporcionou o composto do título como um sólido ceroso branco (2,83 g, 47 %). ¹H RMN

(400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,58 - 1,69 (m, 2 H) 1,85 - 1,98 (m, 6 H) 3,92 - 4,02 (m, 4 H) 4,33 - 4,41 (m, 1 H) 6,76 - 6,84 (m, 2 H) 7,33 - 7,40 (m, 2 H)

Ref 1: Journal of Organic Chemistry, 71(22), 8424-8430; 2006
Etapa B) 4-(4-bromofenoxi')ciclohexanona

HCl a 1 N (aq) (45 ml) foi adicionado a uma solução de 8-(4-bromofenoxi)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (2,8 g, 8,94 mmol) em THF (100 ml). A reação foi aquecida até 50 °C. Após 1 hora a reação foi arrefecida até a temperatura ambiente e neutralizada por meio de adição de bicarbonato de sódio sólido. A reação foi extraída com éter (1X), a camada orgânica foi lavada com água, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. A purificação num cartucho KP Sil Biotage SNAP de 100 g (hexanos/acetato de etilo = 9:1) proporcionou o composto do título como um sólido branco (2,09 g, 87 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 2,02 - 2,13 (m, 2 H) 2,21 - 2,41 (m, 4 H) 2,61 - 2,74 (m, 2 H) 4,62 - 4,71 (m, 1 H) 6,81 - 6,89 (m, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H)

Etapa C) 4-(4-bromofenoxi)ciclohexanol

Borohidreto de sódio (77,3 mg, 2,04 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-(4-bromofenoxi)ciclohexanona (500 mg, 1,86 mmol) em etanol (10 ml) em temperatura ambiente. Após 20 minutos a reação foi arrefecida até 0 °C e extinta por meio da adição de HCl a 1 N (aq). A reação foi concentrada e o resíduo resultante foi dividido em partições entre éter e HCl a 1 N (aq). As camadas foram separadas, a camada orgânica foi lavada com água então seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. A purificação numa coluna Analogix SF15-12g (hexanos/acetato de etilo = 8:2) proporcionou o composto do título como um sólido branco (360 mg, 72 %).

Etapa

D)

444-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxilciclohexanol

Uma solução de 4-(4-bromofenoxi)ciclohexanol (345 mg, 1,27 mmol), bis(pinacolato) diborano (0,388 g, 1,53 mmol),

acetato de potássio (0,499 g, 5,09 mmol) e paládio dppf (52,3 mg, 0,064 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml) foi aquecida até o refluxo. Após 2 horas, a reação foi arrefecida até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo e filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado, o resíduo resultante foi dividido em partições entre éter e água, e uma emulsão foi removida por meio de filtração. As camadas no filtrado foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água (2X) em seguida salmoura (1X). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. A purificação numa coluna Analogix SF15-12g (hexanos/acetato de etilo = 8:2) proporcionou o composto do título como um sólido branco (400 mg, 99 %). LCMS m/z 319,6/301,6 (M+1).

Etapa

E)

(2R)-4-{4-[4-[(4-hidroxiciclohexil)oxilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

Água (1,0) foi adicionada a uma suspensão de carbonato de potássio (352 mg, 2,55 mmol), (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-[(2R)-tetrahydro-2H-piran-2-iloxi]butanamida, que pode ser produzido como em preparação 2B (634 mg, 1,27 mmol), e

4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]ciclohexanol (405 mg, 1,27 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml). Uma solução limpa foi formada. Pd EnCat™ (344 mg, 0,13 mmol) foi adicionada e a suspensão resultante foi aquecida até 80 °C. Após 2 horas, a reação foi arrefecida até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo (50 ml) e filtrada através de celite eluindo com acetato de etilo (50 ml). O filtrado foi concentrado e o resíduo foi dividido em partições entre diclorometano e água. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (3X). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. A purificação por meio de cromatografia em coluna

flash num Analogix SF25-40 g (hexanos / acetato de etilo 1:1 - 05:95) proporcionou o composto do título como sólido (444 mg, 62 %). LCMS m/z 563,8/479,7 (M+1)

Etapa

F)

(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-hidroxiciclohexiloxilfenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

HCl (1,0 N em água, 2,37 ml) foi adicionado a uma solução da (2R)-4-[4-{4-[(4-hidroxiciclohexil)oxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (444 mg, 0,789 mmol) em 1,4-dioxano (5 ml). Após 1 hora, a reação foi concentrada para dar um sólido castanho. O sólido foi triturado com etanol a 50 °C, durante 30 minutos. Após o arrefecimento, a filtração proporcionou o composto do título como um sólido branco (203 mg, 54 %). LCMS m/z 479,7 (M+1)

Exemplo 8

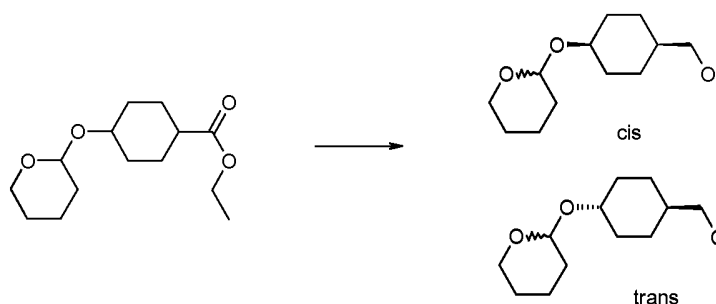
(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(cis-4-hidroxiciclohexil)metoxilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

Etapa

A)

4-(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

Piridínio-4-toluenosulfonato (2,57 g, 10,2 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (8,8 g, 51,10 mmol) e 3,4-dihidro-2H-pirano (8,60 g, 102 mmol) em DCM (200 ml). Após 16 horas, a reação foi extinta com bicarbonato de sódio aquoso saturado. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. A purificação por meio de cromatografia em coluna flash numa coluna Analogix SF65-200 g (hexanos / acetato de etilo 95:05 - 9:1) proporcionou o composto do título (óleo limpo) como uma mistura de isômeros (11,1 g, 85 %).



Etapa

B)

(+/-)-[cis-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metanol
1 e (+/-)-[trans-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metanol

Borohidreto de sódio (3,69 g, 97,5 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (2,50 g, 9,75 mmol) em etanol (100 ml) a 0 °C. A reação foi deixada a aquecer até a temperatura ambiente à medida que o banho de gelo acabava. Após 2 dias, a reação foi arrefecida até 0 °C e extinta por meio de adição de HCl a 1 N até acabar a efervescência (pH 5-6). A reação foi concentrada e o resíduo resultante foi dividido em partições entre acetato de etilo e água. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (1X). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. A purificação numa coluna Biotage SNAP cartucho Kp-sil 100g (hexanos/acetato de etilo = 9:1 - 6:4) proporcionou os cis e trans ciclohexilmetanois como óleos limpos.

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

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

(+/-)-[trans-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metanol

¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 0,86 -1,11 (m, 2 H) 1,16-1,31 (m, 1 H) 1,31 -1,64 (m, 7 H) 1,64 -1,77 (m, 1 H) 1,78

-1,93 (m, 3 H) 1,99-2,14 (m, 2 H) 3,35- 3,67 (m, 4 H) 3,80 -4,04 (m, 1 H) 4,63 -4,79 (m, 1 H).

Etapa

C)

((+/-)-({cis-4-[(4-bromofenoxi)metil]ciclohexil)oxi)tetrahidro-2H-pirano

4-Bromofenol (0,344 g, 2,0 mmol) foi adicionado a uma solução de (+/-)-[cis-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metanol (0,387 g, 1,81 mmol) em THF (10 ml). Trifenilfosfina (0,474 g, 1,81 mmol) e trietilamina (0,183 g, 1,81 mmol) foram adicionados. A solução resultante foi arrefecida até 0 °C e DIAD (0,365 g, 1,81 mmol) foi adicionado por meio de adição gota a gota. Após 18 horas, a reação foi extinta por meio de adição de água e extraída com éter (2x100 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com NaOH a 1 N (2 x 100 ml) em seguida água (2x100 ml). A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para dar um óleo limpo. A purificação por meio de cromatografia em coluna flash numa coluna Biotage SNAP cartucho Kp-sil 100g (hexanos/acetato de etilo 9:1) proporcionou o composto do título como um sólido branco (324 mg, 48 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,41 - 1,75 (m, 11 H) 1,75 - 1,98 (m, 4 H) 3,39 - 3,54 (m, 1 H) 3,70 - 3,80 (m, 2 H) 3,83 - 3,97 (m, 2 H) 4,55 - 4,69 (m, 1 H) 6,66 - 6,82 (m, 2 H) 7,29 - 7,42 (m, 2 H).

Etapa

D)

+/-,-[(cis

-4-{[4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]ciclohexil)oxil]tetrahidro-2H-pirano

Uma solução de (+/-)-2-({cis-4-[(4-bromofenoxi)metil]ciclohexil}oxi)tetrahidro-2H-pirano (0,3 g, 0,812 mmol), bis(pinacolato)diborano (0,247 g, 0,974 mmol), acetato de potássio (0,319 g, 3,25 mmol) e complexo de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II) dcm (33,5 mg, 0,041 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml) foi aquecida até o refluxo. Após 28 horas, a reação foi concentrada. O resíduo

foi dividido em partições entre éter e água, uma emulsão foi removida por meio de filtração. As camadas no filtrado foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (2X) em seguida salmoura (1x). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. A purificação numa coluna Biotage SNAP cartucho Kp-sil 10 g (hexanos / acetato de etilo 95:5) proporcionou o composto do título como um sólido branco (190 mg, 56 %). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,30 - 1,38 (m, 12 H) 1,39 - 1,78 (m, 11 H) 1,78 - 1,97 (m, 4 H) 3,44 - 3,56 (m, 1 H) 3,84 (dd, $J = 6,74, 1,66$ Hz, 2 H) 3,88 - 4,00 (m, 2 H) 4,61 - 4,75 (m, 1 H) 6,85 - 6,94 (m, 2 H) 7,67 - 7,80 (m, 2 H)

Etapa

E)

(2R,-2-metil-2-metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-(4-{[cis-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi)fenil}piridin-1(2H)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

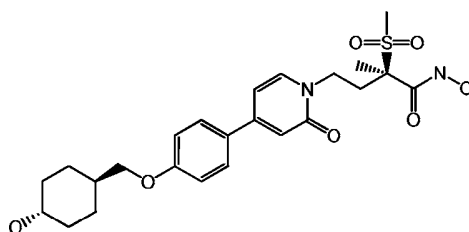
Água (1,0) foi adicionada a uma suspensão de carbonato de potássio (116 mg, 0,842 mmol), (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi]butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2B (210,0 mg, 4,21 mmol), e (+/-)-2-[(cis-4-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil} ciclohexil)oxi]tetrahidro-2H-pirano (175 mg, 4,21 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml). Uma solução limpa foi formada. Pd EnCat™ (113 mg, 0,044 mmol) foi adicionado e a suspensão resultante foi aquecida até 100 °C. Após 1 hora, a reação foi arrefecida até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo (50 ml) e filtrada através de celite eluindo com acetato de etilo (50 ml). O filtrado foi concentrado e o resíduo foi dividido em partições entre acetato de etilo e salmoura. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (3X). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. A purificação numa coluna Analogix SF15-12 g (hexanos/acetato de etilo = 1:9) proporcionou o composto do título como sólido (140 mg, 50 %). LCMS m/z 659,8 (M-1).

Etapa F)
(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-r(cis-4-hidroxiciclohexil)metoxilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metil-sulfonil)butanamida

HCl (1,0 N em água, 1,02 ml) foi adicionado a uma solução de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-{[cis-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi}fenil)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (135 mg, 0,204 mmol) em 1,4-dioxano (5,0 ml). Após 1 hora a reação foi concentrada para dar um sólido branco. O sólido foi triturado com etanol a 50 °C, durante 30 minutos. Após o arrefecimento, a filtração proporcionou o composto do título como um sólido branco (90 mg, 90 %). LCMS m/z 493,7 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,38-1,70 (m, 12 H) 1,79 (s 1, 1 H) 2,09-2,24 (m, 1 H) 2,42 (ddd, J = 13,07, 11,12, 4,68 Hz, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 3,68 - 3,83 (m, 2 H) 3,87 (d, J = 6,63 Hz, 2 H) 4,10 (d, J = 6,44 Hz, 1 H) 6,55 - 6,75 (m, 2 H) 6,94 - 7,10 (m, 2 H) 7,61 - 7,80 (m, 3 H) 11,15 (s 1, 1 H)

Exemplo 9

(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-f(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A)
(+/-)-2-({trans-4-[(4-bromofenoxi)metil]ciclohexil}oxi)tetrahydro-2H-pirano

O composto do título (987 mg, 70,3 %) foi preparado a partir de (+/-)-[trans-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metanol (815 mg, 3,80 mmol) e 4-bromofenol (0,724 g, 4,18 mmol) por

um procedimento análogo a esse descrito para (+/-)-2-({cis-4-[(4-bromofenoxi)metil]ciclohexil}oxi)tetrahidro-2H-pirano, Exemplo 8, Etapa C. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,02 - 1,35 (m, 3 H) 1,36 - 1,64 (m, 5 H) 1,66 - 1,90 (m, 3 H) 1,90 - 2,01 (m, 2 H) 2,02 - 2,18 (m, 2 H) 3,51 (dt, J = 11,02, 5,22 Hz, 1 H) 3,61 (tt, J = 10,98, 4,24 Hz, 1 H) 3,68 - 3,78 (m, 2 H) 3,88 - 4,00 (m, 1 H) 4,68 - 4,79 (m, 1 H) 6,71 - 6,82 (m, 2 H) 7,31 - 7,42 (m, 2 H)

Etapa B)

(+/-)-2-[(trans-4-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil}ciclohexil)oxi]tetrahidro-2H-pirano

O composto do título (624 mg, 61,5 mmol) foi preparado a partir de (+/-)-2-({trans-4-[(4-bromofenoxi)metil]ciclohexil}oxi)tetrahidro-2H-pirano (900 mg, 2,44 mmol) e bis(pinacolato)diborano (742 mg, 2,92 mmol) por um procedimento análogo a esse descrito para

(+/-)-2-[(cis-4-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil}ciclohexil)oxi]tetrahidro-2H-pirano, Exemplo 8, Etapa D. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,03 - 1,63 (m, 20 H) 1,65 - 1,90 (m, 3 H) 1,90 - 2,01 (m, 2 H) 2,03 - 2,15 (m, 2 H) 3,45 - 3,55 (m, 1 H) 3,55 - 3,67 (m, 1 H) 3,72 - 3,85 (m, 2 H) 3,89 - 3,97 (m, 1 H) 4,70 - 4,79 (m, 1 H) 6,88 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,74 (d, J = 8,78 Hz, 2 H)

Etapa

C)

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

O composto do título (489 mg, 49,7 %) foi preparado a partir de (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi]butanamida (742 mg, 1,49 mmol) e 2-[(trans-4-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil}ciclohexil)oxi]tetrahidro-2H-pirano (620 mg, 1,49 mmol) por um procedimento análogo a esse descrito para

(2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-{[cis-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi}fenil)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, Exemplo 8, Etapa E. LC-MS m/z 659,8 (M-1).

Etapa

D)

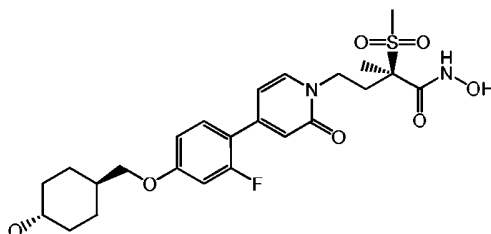
(2R)-N-hidroxi-4-[-{4-{trans-4-hidroxiciclohexil}metoxilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metil-sulfonil) butanamida

O composto do título (300 mg, 83 %) foi preparado a partir de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-{[trans-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi}fenil)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (480 mg, 0,726 mmol) por um procedimento análogo a esse descrito para

(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(cis-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida Exemplo 8, Etapa F. LCMS m/z 493,7 (M+1) ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ ppm 0,92 - 1,23 (m, 4 H) 1,54 (s, 3 H) 1,58 - 1,72 (m, 1 H) 1,81 (s, 1, 4 H) 2,06 - 2,21 (m, 1 H) 2,41 (s, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,25 - 3,41 (m, 1 H) 3,74 (s, 1, 1 H) 3,80 (d, J = 6,44 Hz, 2 H) 3,98 - 4,17 (m, 1 H) 6,48-6,71 (m, 2 H) 6,85 - 7,06 (m, 2 H) 7,52 - 7,78 (m, 3 H) 11,15 (s, 1 H)

Exemplo 10

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



Etapa A)
(+/-)-2-((trans-4-[(4-bromo-3-fluorofenoxi)metil]ciclohexil
} oxi)tetrahidro-2H-pirano

O composto do título (885 mg, 81,6 %) foi preparado a partir de (+/-)-[trans-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metanol (600 mg, 2,80 mmol) e 4-bromo-3-fluorofenol (588 mg, 3,08 mmol) por um procedimento análogo a esse descrito para (+/-)-2-({cis-4-[(4-bromofenoxi)metil]ciclohexil}oxi)tetrahidro-2H-piran no Exemplo 8, Etapa C. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,03- 1,21 (m, 2 H) 1,21 - 1,36 (m, 1 H) 1,35- 1,50 (m, 1 H) 1,49- 1,66 (m, 4H) 1,65- 1,99 (m, 5 H) 2,03-2,17 (m, 2 H) 3,44-3,55 (m, 1 H) 3,60 (tt, J = 10,98, 4,24 Hz, 1 H) 3,72 (d, J = 6,24 Hz, 2 H) 3,86 - 4,00 (m, 1 H) 4,70 - 4,80 (m, 1 H) 6,59 (ddd, J = 8,88, 2,83, 0,98 Hz, 1 H) 6,68 (dd, J = 10,54, 2,73 Hz, 1 H) 7,35- 7,44 (m, 1 H)

Etapa B)
(+/-)-1-2-[(trans-4-{[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-di
oxaborolan-2-il)fenoxi]metil}ciclohexil)oxil]tetrahidro-2H-
pirano

O composto do título (366 mg, 37,1 %) foi preparado a partir de (+/-)-2-({trans-4-[(4-bromo-3-fluorofenoxi)metil]ciclohexil}oxi)tetrahidro-2H-pirano (0,88 g, 2,27 mmol) e bis(pinacolato)diborano (0,692 g, 2,73 mmol) por um procedimento análogo a esse descrito para (+/-)-2-[(cis-4-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil} ciclohexil)oxil]tetrahidro-2H-piran no Exemplo 8, Etapa D. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,03 - 1,31 (m, 3 H) 1,35 (s, 12 H) 1,37- 1,47 (m, 1 H) 1,47 - 1,64 (m, 4 H) 1,65- 1,90 (m, 3 H) 1,94 (dd, J = 13,27, 2,93 Hz, 2 H) 2,04 - 2,15 (m, 2 H) 3,41 - 3,55 (m, 1 H) 3,55 - 3,66 (m, 1 H) 3,76 (d, J = 6,44 Hz, 2 H) 3,88 - 3,99 (m, 1 H) 4,70 - 4,78 (m, 1 H) 6,55 (dd, 1 H) 6,67 (dd, J = 8,39, 2,34 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J = 8,29, 7,32 Hz, 1 H)

Etapa C)
(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-{[trans-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi}fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

O composto do título (366 mg, 65,5 mmol) foi preparado a partir de (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-[(2R)-tetrahydro-2H-piran-2-iloxi]butanamida (0,410 g, 8,23 mmol) e (+/-)-2-[(trans-4-{[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil)ciclohexil]oxi]tetrahydro-2H-pirano (0,358 g, 8,23 mmol) por um procedimento análogo a esse descrito para (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-{[cis-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi}fenil)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida Exemplo 8, Etapa E. LCMS m/z 677,8 (M-1)

Etapa D) Preparação de (2R)-4-[4-{2-fluoro-4-[(trans-4-hidroxyciclohexil)metoxil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

O composto do título (0,16 g, 62,6 %) foi preparado a partir de (2R)-4-[4-(2-fluoro-4-{[trans-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi}fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (0,35 g, 0,516 mmol) por um procedimento análogo a esse descrito para (2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(cis-4-hidroxyciclohexil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida, Exemplo 8, Etapa F. LCMS m/z 511,7 (M+1) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 - 1,25 (m, 4 H) 1,57 (s, 3 H) 1,60 - 1,75 (m, 1 H) 1,83 (s, 1, 4 H) 2,08 - 2,24 (m, 1 H) 2,35 - 2,48 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,28 - 3,44 (m, 1 H) 3,65 - 3,80 (m, 1 H) 3,84 (d, J = 6,64 Hz, 2 H) 4,01 - 4,22 (m, 1 H) 6,47 (dt, J = 7,18, 1,88 Hz, 1 H) 6,53 (s, 1 H) 6,87 (dd, J = 8,79, 2,54 Hz, 1 H) 6,94 (dd, J = 13,38, 2,44

Hz, 1 H) 7,51 (t, J = 8,98 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 7,23 Hz, 1 H)
9,24 (s 1, 1 H) 11,15 (s, 1 H)

Exemplos 10A-10N

Os seguintes compostos podem ser preparados pelos procedimentos descritos no Exemplo 6 até o Exemplo 10 onde o álcool apropriado ou derivado protegido do mesmo é utilizado. Os métodos usados para descrever a síntese do precursor são conhecidos de modo análogo aos peritos na especialidade.

Quadro 2

Número do Exemplo	NOME IUPAC	Tempo de Retenção	Íão de Pureza massa ¹	RMN
10-A	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	Pureza < 80 % UV-215 m/z Impureza: 467,0 0,46	493	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,10 (s, 3 H) 1,36-1,46 (m, 3 H) 1,54 (s, 3 H) 1,57-1,62 (m, 2 H) 1,68-1,76 (m, 2 H) 2,08-2,15 (m, 1 H) 2,32-2,40 (m, 1H) 3,09 (s, 3 H) 3,32 - 3,42 (m, 1H) 3,66 - 3,75 (m, 1 H) 3,95-4,04 (m, 1 H) 4,04 - 4,13 (m, 1H) 4,27 - 4,36 (m, 1 H) 6,61 (s, 2 H) 7,00 (s, 2 H) 7,51- 7,60 (m, 1 H) 7,67 - 7,68 (m, 1 H) 7,69 - 7,75 (m, 1H)
	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(3-hidroxi-3-metilciclohexil)metoxil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,46	479	¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz), 7,65 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,30 (1H, d), 6,74-6,72 (2H, m), 4,30-4,23 (1H, m), 4,00 (2H, d), 3,93-3,86 (1H, m), 3,09 (3H, s), 2,59-2,51 (1H, m), 2,40-2,28 (2H, m), 2,18-2,13 (2H, m), 1,93-1,93 (2H, m), 1,69 (3H, s), 1,36 (3H, s) ppm.

Número do Exemplo	NOME IUPAC	Tempo de Retenção	Íão de massa ¹	Pureza	RMN
10-C	(2R)-4-[4-[4-(3-cianopropoxi)fenil]-2-oxopiridin-1-yl]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	Pureza < 90 % m/z 209-215 impureza: 27 9.1 0.45	448	77	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,00-2,09 (m, J = 6,54, 6,54, 6,54, 6,54 Hz, 2 H) 2,17 (td, J = 12,20, 5,46 Hz, 1 H) 2,42 (td, J = 12,44, 4,59 Hz, 1 H) 2,67 (t, J = 7,12 Hz, 2 H) 3,11 (s, 3 H) 3,74 (dd, J = 11,42, 7,51 Hz, 1 H) 4,10 (t, J = 6,05 Hz, 4 H) 6,60-6,67 (m, 2 H) 7,05 (d, J = 9,59 Hz, 3 H) 7,56 (dd, J = 7,22, 3,71 Hz, 1 H) 7,58-7,66 (m, 1 H) 7,82 (d, J = 4,88 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 8,59 Hz, 2 H)
	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[4-[3-(hidroximetil)ciclobutil]metoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,46	479	100	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H) 1,75-1,92 (m, 2 H) 2,01-2,09 (m, 1 H) 2,09-2,22 (m, 1H) 2,24-2,45 (m, 3 H) 2,52-2,69 (m, 1 H) 3,10 (s, 2 H) 3,37-3,46 (m, 1 H) 3,65-3,78 (m, 1 H) 3,69-3,98 (m, 1 H) 4,02 (d, J = 0,78 Hz, 3 H) 4,05-4,16 (m, 1 H) 4,38-4,54 (m, 1 H) 6,64 (s, 2 H) 7,01 (s, 2 H) 7,65 (s, 3 H) 9,14-9,32 (m, 1 H)

Número do Exemplo	NOME IUPAC	Tempo de Retenção	Íão de massa ¹	Pureza	RMN
10-E	N-hidroxi-4-[4-[(4-hidroxi-4-metilpentil)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,41	493	80	1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,21 (s, 6 H) 1,60-1,69 (m, 2 H) 1,70 (s, 3 H) 1,82 - 2,03 (m, 2 H) 2,34-2,46 (m, 1 H) 2,60 - 2,74 (m, 1 H) 4,00 - 4,13 (m, 3 H) 4,31 - 4,44 (m, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,01 - 7,12 (m, 3 H) 7,71 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,83 (d, J = 7,03 Hz, 1 H)
	N-hidroxi-4-[4-[(3-(hidroximetil)ciclobutil)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,41	495	100	1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 3,20 - 2,55 (m, 7 H) 2,66 - 2,77 (m, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 3,62 (d, J = 6,44 Hz, 2 H) 4,07 - 4,19 (m, 1H) 4,36 - 4,48 (m, 1 H) 4,76 - 4,84 (m, 1 H) 6,95 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,05 (s, 1 H) 7,20 (d, J = 6,63 Hz, 1 H) 7,72 (d, J = 8,76 Hz, 3 H) 7,98 (d, J = 6,83 Hz, 1 H)
10-F	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[(4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,47	493	100	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,07 (s 1, 4 H) 1,54 (s, 3 H) 1,59 - 1,70 (m, 1 H) 1,72 - 1,92 (m, 4 H) 2,05 - 2,24 (m, 1 H) 2,31 - 2,42 (m, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 3,23-3,41 (m, 1 H) 3,61 -3,74(m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 4,01 -4,16(m,1 H) 6,60 (ddd, 3 H) 6,97 (dd, 2 H) 7,56-7,74 (m, 3 H) 11,16 (s, 1 H)
	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[(4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,47	493	100	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,07 (s 1, 4 H) 1,54 (s, 3 H) 1,59 - 1,70 (m, 1 H) 1,72 - 1,92 (m, 4 H) 2,05 - 2,24 (m, 1 H) 2,31 - 2,42 (m, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 3,23-3,41 (m, 1 H) 3,61 -3,74(m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 4,01 -4,16(m,1 H) 6,60 (ddd, 3 H) 6,97 (dd, 2 H) 7,56-7,74 (m, 3 H) 11,16 (s, 1 H)

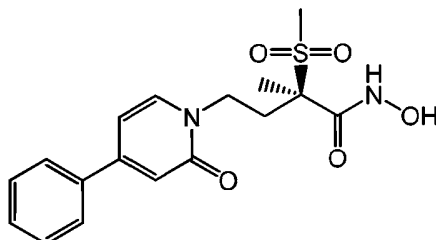
Número do Exemplo	NOME IUPAC	Tempo de Retenção	Íão de Pureza massa ²	RMN
	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-([3-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclobutil]oxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,51	493	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,01 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,56 (s, 3 H) 1,80 - 2,22 (m, 3 H) 2,23 - 2,48 (m, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 3,67 - 3,80 (m, 1 H) 4,04 - 4,15 (m, 1 H) 4,17 - 4,37 (m, 1 H) 4,49 - 4,74 (m, 1 H) 6,55 - 6,70 (m, 2 H) 6,81 - 7,01 (m, 2 H) 7,56 - 7,78 (m, 3 H)
10-H	(2R)-4-[4-(3-fluoro-4-moro-4-[(4-hidroxi-4-metilciclobutil]oxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidrox-4-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,48	511	¹ H RMN (CDCl3, 400MHz) δ ppm 7,77 (1H, d), 7,49-7,43 (2H, m), 7,20 (1H, t), 6,74-6,70 (2H, m), 4,64-4,53 (1H, m), 4,31-4,23 (1H, m), 3,94-3,87 (1H, m), 3,09 (3H, s), 2,60-2,52 (1H, m), 2,38-2,32 (1H, m), 2,03-1,95 (2H, m), 1,81-1,74 (4H, m), 1,69 (3H, s), 1,54-1,48 (2H, m), 1,32-1,26 (1H, m), 1,24 (3H, s) ppm.
10-I	N-hidroxi-4-[4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,4	453	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 1,70 (s, 3 H) 2,32 - 2,47 (m, 1 H) 2,60 - 2,74 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 4,00 - 4,13 (m, 1 H) 4,31 - 4,45 (m, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,03 - 7,14 (m, 3 H) 7,72 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,89 (d, J = 6,83 Hz, 1 H)

Número do Exemplo	NOME IUPAC	Tempo de Retenção	Íão de Pureza massa ¹	RMN
10-K	(2- (13,4-dihidroxi-4- metilpentil)oxil)fenil)-2-oxopiridin- 1- (2H)-il)-N-hidroxi-2-metil- 2-(metilsulfonil) butanamida	4,42	497	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 (s, 3H) 1,09 (s, 3 H) 1,50 1,64 (m, 1 H) 1,57 (s, 3H) 1,99-2,10 (m, 1 H) 2,12 ~ 2,22 (m, 1 H) 2,36-2,46 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,27-3,41 (m, 2 H) 3,73 (td, J = 11,95, 4,59 Hz, 1 H) 4,04 ~ 4,20 (m, 3 H) 4,53 (s 1, 1 H) 6,61-6,67 (m, 2 H) 7,02 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,65- 7,74 (m, 3 H) 9,24 (s 1, 1 H) 11,19 (s, 1 H)
	(2- oro-4-[(cis-4- hidroxiciclohexil)metoxil]fenil)-2- oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil- 2-(metilsulfonil) butanamida	5,51	511	¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz), 7,66 (1H, d), 7,47(1H, t), 6,86 (1H, dd), 6,81 (1H, dd), 6,71 (1H, s), 6,64 (1H, d), 4,33-4,25 (1H, m), 3,95-3,90 (2H, m), 3,87 (2H, d), 3,10 (3H, s), 2,61-2,52 (1H, m), 2,41-2,32 (1H, m), 1,90-1,81 (1H, m), 1,78-1,72 (2H, m), 1,69 (3H, s), 1,65-1,55 (6H, m) ppm.
10-L				

Nota de rodapé¹-Espect de Massa, - Veja-se Método A como descrito no Quadro 5 infra.

Exemplo 11

(2R)-N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanamida



Etapa

A)

2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanoato de etilo

4-Bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo (25,02 g, 87,1 mmol) foi adicionado a uma mistura de 4-fenilpiridin-2-ol (12,40 g, 72,43 mmol) e carbonato de cério (49,70 g, 152,5 mmol) em THF (150 ml). A reação foi agitada e aquecida a 60 °C durante a noite. A reação foi diluída com acetato de etilo (200 ml) e água (200 ml); os orgânicos foram separados e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (2x150 ml). Os orgânicos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados, e concentrados para proporcionar um sólido bruto. O produto bruto foi purificado via cromatografia flash usando uma coluna Analogix SF65-400 g e eluído com acetato de etilo em heptano (30-80 %) para proporcionar o composto do título como um sólido branco (16,79 g, 61,4 %). LC-MS m/z 378,6 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,31 (t, J = 7,12 Hz, 3 H) 1,58 (s, 2 H) 2,41 - 2,62 (m, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 3,90 - 4,01 (m, 1 H) 4,20 - 4,32 (m, 3 H) 6,40 - 6,45 (m, 1 H) 6,73 (d, J = 1,56 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 2 H) 7,50 - 7,55 (m, 2 H).

Etapa

B)

Ácido

(+/-)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanoico

2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanoato de (+/-)-etilo foi convertido ao produto do

título seguindo o procedimento geral delineado para ácido (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoico, Preparação 2B, Etapa B. O composto do título foi obtido como um sólido branco (69,83 g, 95,24 %). LC-MS m/z 350,5 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,13 - 2,24 (m, 1 H) 2,39-2,47 (m, 1 H) 3,17 (s, 3 H) 3,83-3,99 (m, 1 H) 4,02 - 4,16 (m, 1 H) 6,59 - 6,63 (m, 1 H) 6,66 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,35 - 7,56 (m, 3 H) 7,64 - 7,87 (m, 3 H) 13,87 (s 1, 1 H).

Etapa C) Separação quiral para proporcionar o ácido (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanoico

Ácido

(+/-)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanoico (69,83 g) foi dissolvido em cloreto de metileno/etanol (2 L) e resolvido usando um instrumento Analytical SFC-4, coluna AS-H (30x250), uma fase móvel de CO₂/Propanol (85/15) com isopropilamina como o modificador, com uma taxa de fluxo de 128 g/min para proporcionar o enantiômero 1 (22,5 g, t_R = 3,09 min, $[\alpha]_{589}^{20}$ = +35,96°) a 96,46 % de pureza enantiomérica e enantiômero 2 (26,63 g, t_R = 4,18 min) a 98,48 % de pureza enantiomérica. Foi determinado que o enantiômero 2 foi o composto do título

Etapa D) Preparação de (2R)-2-Metil-2-metilsulfonil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-2- iloxi) butanamida

Ácido

(2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanoico foi convertido ao produto do título seguindo o procedimento geral delineado para 4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida Preparação 2 A, Etapa D, usando N,N-diisopropiletilamina no lugar de trietilamina. O composto do título foi obtido como um sólido branco (5,15 g, 80,24 %) LC-MS m/z 449,7 (M+1).

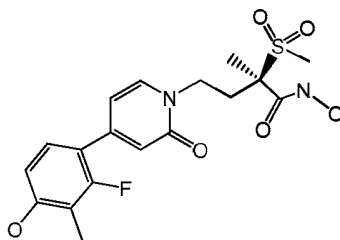
Etapa E)
(2R)-N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanamida

HCl (4,0 N em 1,4-dioxano, 20 ml) foi adicionado a uma solução de (2R)-2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (5,15 g, 11,5 mmol) em 1,4-dioxano (100 ml) e água (20 ml). A reação foi continuada durante 2 horas. A reação foi concentrada a vácuo, após a concentração, um sólido branco precipitou. O sólido foi triturado com 2-propanol (150 ml) a 50° C durante 30 minutos então colhido por meio de filtração. O composto do título foi obtido como um sólido branco (3,85 g, 92 %) LC-MS m/z 365,5 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,10 - 2,23 (m, 1 H) 2,37 - 2,48 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,69 - 3,82 (m, 1 H) 4,04 - 4,19 (m, 1 H) 6,63-6,68 (m, 1 H) 6,70 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,41 - 7,55 (m, 3 H) 7,68 - 7,75 (m, 2 H) 7,77 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 11,17 (s 1, 1 H).

M₅₈₉²⁰ = +33,21°.

Exemplo 12

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



Etapa A) 2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)tetrahydro-2H-pirano

Ácido piridínio p-tolueno sulfônico (789 mg, 3,1 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-bromo-3-fluorofenol (4,00 g, 20,9 mmol) e 3,4-dihidro-2H-pirano (3,52 g, 41,9 mmol) em diclorometano (105 ml, 0,2 M). Após 2 h, a reação foi extinta com bicarbonato de sódio aquoso saturado e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (2X). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (Na₂SO₄),

filtradas e concentradas para dar um óleo incolor. O material foi carregado numa pré-coluna de sílica de 25 g e passado numa coluna de 330 g com 0-5 % de EtOAc em heptano. O material desejado foi concentrado produzindo 1900 mg (33 %) de um óleo limpo incolor. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,56 - 1,77 (m, 3 H) 1,82 - 1,89 (m, 2 H) 1,89 - 2,07 (m, 1 H) 3,62 (m, J = 11,37, 4,07, 4,07, 1,37 Hz, 1 H) 3,85 (ddd, J = 11,32, 10,05, 3,02 Hz, 1 H) 5,38 (dd, J = 3,12 Hz, 1 H) 6,76 (ddd, J = 8,88, 2,73, 1,07 Hz, 1 H) 6,89 (dd, J = 10,34, 2,73 Hz, 1 H) 7,35 - 7,46 (m, 1 H).

Etapa

B)

2-(4-bromo-3-fluoro-2-metilfenoxil)tetrahydro-2H-pirano

2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)tetrahydro-2H-pirano (1200 mg, 4,4 mmol) foi dissolvido em tetrahydrofurano (22 ml, 0,2 M) sob azoto e arrefecido até -78 °C. A isto foi adicionada (600 mg, 5,6 mmol) diisopropilamida de lítio em solução gota a gota ao longo de 5 minutos. A mistura de reação foi agitada durante 1 h a -78 °C. Iodeto de metilo (948 mg, 6,5 mmol) foi então adicionado gota a gota. A reação foi agitada a -78 °C durante 30 min e deixada a aquecer até a TA durante a noite. A mistura foi extinta com água e 10 ml de solução de cloreto de amónio aquoso saturado. A reação foi extraída com dietil éter (3x). A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada para produzir 1,17 g (93 %) de uma mistura amarela clara de sólido e óleo. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,57 - 1,78 (m, 3 H) 1,85 - 1,93 (m, 2 H) 1,95 - 2,08 (m, 1 H) 2,21 (d, J = 2,34 Hz, 3 H) 3,61 (m, J = 11,27, 3,98, 3,98, 1,46 Hz, 1 H) 3,78 - 3,88 (m, 1 H) 5,41 (t, J = 3,12 Hz, 1 H) 6,81 (dd, J = 8,98, 1,37 Hz, 1 H) 7,27 (d, J = 16,98 Hz, 1 H)

Etapa

C)

2-[3-fluoro-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il) fenoxil]tetrahydro-2H-pirano

Acetato de potássio (810 mg, 8,1 mmol) foi adicionado a uma suspensão de 2-(4-bromo-3-fluoro-2-metilfenoxi)tetrahydro-2H-pirano

(1170 mg, 4,0 mmol) em p-dioxano (41 ml, 0,1 M). Após 10 minutos, bis(pinacolato)diborano (1230 mg, 4,9 mmol) e dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno de paládio (II) (96 mg, 0,13 mmol) foram adicionados. A suspensão resultante foi aquecida até 100° C durante 18 h. Mais 100 mg de catalisador foram adicionados. Após outras 24 h, mais 100 mg de catalisador foram adicionados. Após outras 24 h (66 h em total) o material foi filtrado através de celite, concentrado e carregado numa coluna de sílica de 120 g (0-10 % de acetato de etilo em hexanos). O produto foi concentrado para produzir 677 mg (50 %) como um óleo castanho dourado. Contêm alguma impureza de bis(pinacolato)diborano. RMN parcial ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 1,35 (s, 12 H) 1,56-1,78 (m, 3 H) 1,82-1,95 (m, 2 H) 1,96-2,07 (m, 1 H) 2,16 (d, J = 2,15 Hz, 3 H) 3,57-3,68 (m, 1 H) 3,70 - 3,92 (m, 1 H) 5,50 (t, J = 2,93 Hz, 1 H) 6,88 (d, J = 8,39 Hz, 1 H) 7,51 (t, J = 7,71 Hz, 1 H)

Etapas

D)

(2R)-4-{2-fluoro-3-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-2-fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

Pd EnCat™ (150 mg, 0,05 mmol) foi adicionado a uma mistura de carbonato de potássio (370 mg, 2,7 mmol) em seguida 2-[3-fluoro-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]tetrahydro-2H-pirano (150 mg, 0,45 mmol) e (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2B, Etapa C, (267 mg, 0,54 mmol) em 1,4-dioxano (3,5 ml, 0,1 M) e água (0,5 ml). A suspensão resultante foi aquecida até 100° C e deixada a agitar 66 h. O material foi arrefecido, filtrado através de celite e concentrado produzindo 256 mg (99 %TY) de sólido branco. LCMS m/z 579,8 (M-1) RMN parcial que captura prótons de THP dietérico e aromático. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,97 (s 1, 1 H) 5,58 - 5,64 (m, 1 H) 6,46 (dt, J = 7,02, 1,85 Hz, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 7,01 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,36 (t, J = 8,98 Hz, 1 H) 7,68

(d, $J = 7,02$ Hz, 1 H)

Etapa

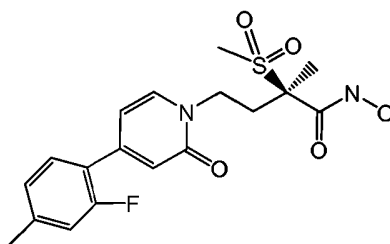
E)

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

(2R)-4-{4-[2-fluoro-3-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (335 mg, 0,58 mmol) foi dissolvida em 3 ml de dioxano. A esta solução foi adicionado 1 ml de HCl a 4 M em dioxano 1 ml de água. A solução resultante foi agitada a TA durante 10 minutos. O material foi diluído com metanol e concentrado (3x). Diclorometano foi adicionado e a mistura foi agitada durante 18h. A solução reteve cor e um particulado fino foi suspenso. A mistura foi filtrada deixando 13,3 mg (6 %) de sólido branco. LCMS m/z 413,6 (M+1) ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 2,14 (d, $J = 1,56$ Hz, 3 H) 2,33 -2,46 (m, 1 H) 2,54-2,68 (m, 1H) 3,10 (s, 3 H) 3,91 -4,05 (m, 1 H) 4,24 - 4,40 (m, 1 H) 6,70 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H) 6,75 - 6,86 (m, 2 H) 7,23 (t, $J = 8,68$ Hz, 1 H) 7,75 (d, $J = 6,83$ Hz, 1 H)

Exemplo 13

(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida



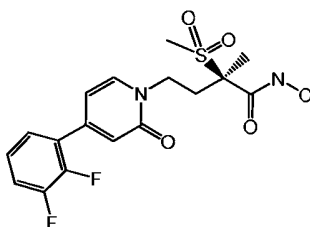
Pd EnCat[™] (0,1 eq) foi adicionado a uma mistura de carbonato de potássio (3,0 eq), ácido (2-fluoro-4-metilfenil)borônico (201 mg, 1,3 mmol) e (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2B (1,0 eq) em dioxano:água

(0,1 M, 5:1 mistura). A mistura de reação foi aquecida durante a noite a 80 °C. A reação foi arrefecida até a temperatura ambiental e filtrada através de celite e eluída com acetato de etilo. O filtrado foi concentrado a vácuo, então submetido à etapa de desproteção de THP padrão como descrito para a formação de

(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-hidroxi-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl) butanamida no Exemplo 12, Etapa E. LCMS m/z 397,6 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,17 (td, J = 12,20, 5,07 Hz, 1 H) 2,36 (s, 3 H) 2,44 (td, J = 12,15, 4,98 Hz, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,75 (td, J = 12,00, 4,68 Hz, 1 H) 4,12 (td, J = 11,90, 5,07 Hz, 1 H) 6,43 - 6,52 (m, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 7,05 - 7,24 (m, 2 H) 7,47 (t, J = 8,10 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H) 11,14 (s, 1 H)

Exemplo 14

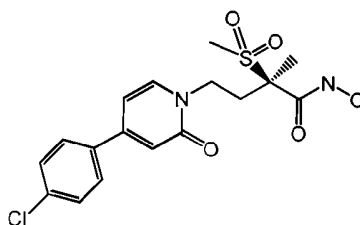
(2R)-4-[4-(2,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1,2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl) butanamida



O composto do título foi preparado usando ácido (2,3-difluorofenil)borónico (114 mg, 0,72 mmol) seguindo a metodologia geral do Exemplo 13. Rendimento de 99 mg (41 %) de sólido amarelo. LCMS m/z 401,5 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,18 (td, J = 12,20, 4,88 Hz, 1 H) 2,38 - 2,48 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,77 (td, J = 12,00, 4,88 Hz, 1 H) 4,13 (td, J = 11,90, 5,07 Hz, 1 H) 6,50 (dt, J = 7,02, 1,85 Hz, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 7,28 - 7,37 (m, 1 H) 7,37-7,44 (m, 1 H) 7,54 (m, J = 10,17, 8,13, 8,13, 1,66 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H) 11,12 (s, 1 H)

Exemplo 15

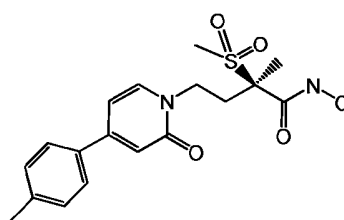
(2R)-[4-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



O composto do título foi preparado usando ácido (4-clorofenil)borónico (113 mg, 0,72 mmol) seguindo a metodologia geral do Exemplo 13 . O produto foi purificado usando 35-50 % de acetonitrilo em água. Rendimento de 112 mg (47 %) de sólido amarelo. LCMS m/z 399,5 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,09 - 2,23 (m, 1 H) 2,38 - 2,48 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,75 (td, J = 11,95, 4,78 Hz, 1 H) 4,12 (td, J = 11,81, 5,07 Hz, 1 H) 6,65 (dd, J = 7,12, 2,05 Hz, 1 H) 6,72 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 7,52 - 7,57 (m, 2 H) 7,72 - 7,80 (m, 3 H) 9,24 (s 1, 1 H) 11,14 (s, 1 H)

Exemplo 16

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

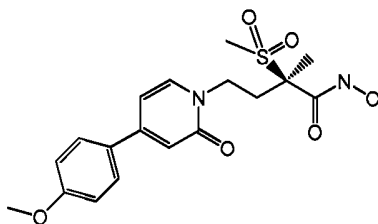


O composto do título foi preparado usando ácido (4-metilfenil)borónico (98 mg, 0,72 mmol) seguindo a metodologia geral do Exemplo 13. Rendimento de 79 mg (35 %) de sólido amarelo. LCMS m/z 379,6 (M+1) ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,11 -2,22 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 2,37 - 2,47 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,74 (td, J = 11,95, 4,78 Hz, 1 H) 4,11 (td, J = 11,90, 5,07 Hz, 1 H) 6,64 (dd, J = 7,12, 2,05 Hz, 1

H) 6,68 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J = 8,20$ Hz, 2 H) 7,62 (d, $J = 8,00$ Hz, 2 H) 7,73 (d, $J = 7,02$ Hz, 1 H) 9,24 (s 1, 1 H) 11,17 (s, 1 H)

Exemplo 17

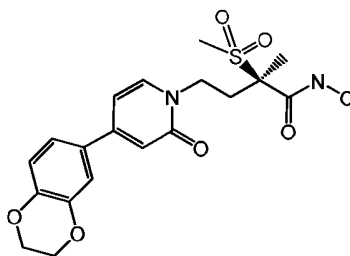
(2R)-N-hidroxi-4-(4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



O composto do título foi preparado a partir de ácido (4-metoxifenil) borônico (110 mg, 0,72 mmol) usando a metodologia geral do Exemplo 13. Rendimento de 35 mg (15 %) de sólido amarelo. LCMS m/z 395,6 ($M+1$). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,11 - 2,23 (m, 1 H) 2,35 - 2,47 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,68 - 3,79 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 4,10 (td, $J = 11,85, 5,17$ Hz, 1 H) 6,60 - 6,68 (m, 2 H) 7,03 (d, $J = 8,98$ Hz, 2 H) 7,60 - 7,76 (m, 3 H) 9,25 (s, 1 H) 11,18 (s, 1 H)

Exemplo 18

(2R)-4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapa

A)

(2R)-4-(4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

Pd EnCat[™] (200 mg, 0,6 mmol) foi adicionado a uma mistura

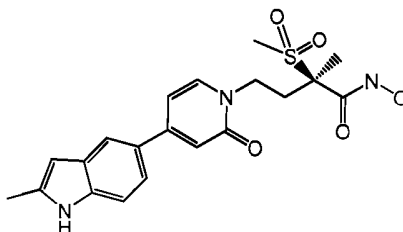
de carbonato de potássio (250 mg, 1,8 mmol), ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico (130 mg, 0,72 mmol), e (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2B, Etapa C, (300 mg, 0,6 mmol) em dioxano:água (5 ml, 5:1 mistura). A mistura de reação foi aquecida durante a noite a 80 °C. A reação foi arrefecida até a temperatura ambiental, filtrada através de celite e lavada com acetato de etilo. O material bruto foi concentrado e carregado numa coluna de sílica de 12 g e passado usando 0-100 % de acetato de etilo em hexanos. (Algum material foi perdido durante a purificação). O material foi concentrado produzindo 44 mg (15 %) de um vidro amarelo claro. LCMS m/z 505,7 (M-1)
Etapa B)

(2R)-4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl) butanamida

(2R)-4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (581 mg, 1 mmol) foi dissolvida em 3 ml de diclorometano. A esta solução foi adicionado 1 ml de HCl a 4 M em dioxano e 1 ml de água. A reação foi monitorizada para a conclusão por LCMS. Após repousar durante a noite, um sólido precipitou. O sólido foi colhido por meio de filtração e seco a vácuo produzindo 25 mg (68 %) de sólido amarelo claro. LCMS m/z 423,5 (M+1) 1 H RMN (400 MHz, DMSO-dg) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,09 - 2,22 (m, 1 H) 2,36-2,46 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 3,65 - 3,79 (m, 1 H) 4,03 - 4,15 (m, 1 H) 4,28 (s, 4 H) 6,59-6,66 (m, 2 H) 6,94 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,67-7,73 (m, 1 H)

Exemplo 19

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



Etapa

A)

(2R)-N-hidroxi-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

(2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2B, Etapa C (300 mg, 0,6 mmol) foi dissolvida em 3 ml de p-dioxano. A esta solução foi adicionado 1 ml de água e 0,5 ml de HCl a 4 M em água. A reação foi monitorizada para a conclusão por LCMS. Após a conclusão (10 minutos), a mistura de reação foi concentrada e recristalizada a partir de metanol. 115 mg (46 %) de sólido branco foi isolado por meio de filtração. LCMS m/z 415,3 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 2,04-2,14 (m, 1 H) 2,34 - 2,44 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,62 -3,72 (m, 1 H) 3,96-4,06 (m, 1 H) 6,62 (dd, J = 7,13, 1,86 Hz, 1 H) 6,94 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 9,23 (s 1, 1 H) 11,04 (s, 1 H)

Etapa

B)

2-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol

Acetato de potássio (477 mg, 4,76 mmol) foi adicionado a uma solução de 5-bromo-2-metilindol (500 mg, 2,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (725 mg, 2,86 mmol), e complexo de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II) dcm (178 mg, 0,24 mmol) em 1,4-dioxano (25 ml) num frasco de 20 ml.

O frasco foi capeado e aquecido até 80 °C, a reação foi aquecida a esta temperatura com agitação durante a noite.

A mistura de reação foi concentrada, dissolvida em EtOAc, e filtrada através de um plugue de sílica de 5 g. Este filtrado foi concentrado e purificado numa coluna de sílica de 80 g usando 0-10 % de acetato de etilo em hexanos para fornecer 202 mg (33 %) de um óleo limpo incolor. LCMS m/z 258,3 (M+1) 1 H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,39 (s, 21 H) 2,40 (s, 3 H) 6,24 (s, 1 H) 7,25 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,94 (s 1, 1 H) 8,08 (s, 1 H)

Etapa

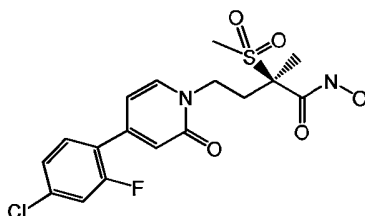
C)

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

Pd EnCat™ (93 mg, 0,03 mmol) foi adicionado a uma mistura de carbonato de potássio (115 mg, 0,83 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (86 mg, 0,33 mmol), e (2R)-N-hidroxi-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida (115 mg, 0,28 mmol) em dioxano:água (2,5 ml, mistura 5:1). A mistura de reação foi aquecida durante a noite a 80 °C. A reação foi arrefecida até a temperatura ambiental, filtrada através de um filtro de náilon e concentrada. O material foi dissolvido numa quantidade mínima de DMSO e carregado numa coluna c18 de 13 g. O gradiente foi executado de 25-45 % de acetonitrilo em água. O material desejado foi concentrado produzindo 25 mg (22 %) de um sólido castanho claro. LCMS m/z 418,5 (M+1) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,13-2,24 (m, 1 H) 2,32-2,46 (m, 1 H) 2,39 (s, 3 H) 3,12 (s, 3 H) 3,69 - 3,78 (m, 1 H) 4,06 - 4,16 (m, 1 H) 6,20 (s, 1 H) 6,65 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 6,70 (dd, J = 7,22, 1,95 Hz, 1 H) 7,31-7,39 (m, 2 H) 7,70 (d, J = 7,22 Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 9,25 (s 1, 1 H) 11,11 (s 1, 1 H) 11,23 (s 1, 1 H)

Exemplo 20

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



Etapa

A)

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

Pd EnCat™ (333 mg, 0,1 mmol) foi adicionado a uma mistura de carbonato de potássio (832 mg, 6,0 mmol), ácido (2-fluoro-4-clorofenil)borônico (227 mg, 1.3 mmol), e (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2B, Etapa C (500 mg, 1,0 mmol) em dioxano:água (8 ml, 5:1 mistura). A mistura de reação foi aquecida durante a noite a 80 °C. A reação foi arrefecida até a temperatura ambiental, filtrada através de celite e lavada com acetato de etilo. O material bruto foi concentrado produzindo 1188 mg (236 %) de sólido amarelo claro impuro. LCMS m/z 499,7 (M-1)

Etapa

B)

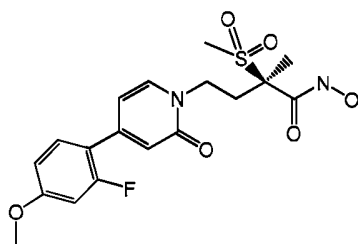
(2R)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

(2R)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (1188 mg de material impuro, 1 mmol) foi dissolvida em 3 ml de diclorometano. A esta solução foi adicionado 1 ml de HCl a 4 M em dioxano e 1 ml de água. A reação foi monitorizada para a conclusão por LCMS. Após a conclusão,

a mistura de reação foi concentrada e redissolvida numa quantidade mínima de dimetilsulfóxido e água e carregada numa pré-coluna c18 de 5 g. Este material foi purificado numa coluna c18 de 75 g com 10-40 % de acetonitrilo em água com 0,1 % de ácido trifluoroacético. O material desejado foi concentrado produzindo 434 mg (88 %) de um sólido amarelo claro. LCMS m/z 417,5 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,10-2,23 (m, 1 H) 2,37-2,47 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,69-3,82 (m, 1 H) 4,04-4,19 (m, 1 H) 6,44-6,52 (m, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 7,42 (dd, J = 8,29, 1,85 Hz, 1 H) 7,56- 7,67 (m, 2 H) 7,77 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 11,12 (s 1, 1 H)

Exemplo 21

(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)il)-N-hidroxil-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapa	A:	<u>Ácido</u>
<u>(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoico</u>		

Ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)borónico (3,89 g, 22,43 mmol), (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo (7,68 g, 17,98 mmol), (que pode ser produzido como na preparação de 2A composto IV Etapa B exceto que (R)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo foi usado), e Pd(dppf)Cl₂; complexo de DCM (0,60 g, 0,73 mmol) foram carregados num balão de fundo redondo, esguichados com azoto, e dissolvidos em metiltetrahydrofurano (75 ml). Fosfato de potássio, tribásico (11,45 g, 53,94 mmol) em água (37 ml) foi adicionado ao balão e a reação foi aquecida até 65 °C durante 45 minutos. A reação foi deixada que se arrefecesse e a camada aquosa foi separada. Os orgânicos foram

transferidos de volta no balão e hidróxido de lítio (1,31 g, 53,88 mmol) em água (25 ml) foi adicionado aos orgânicos e a mistura foi aquecida até 55 °C durante 1 hora. A mistura foi deixada que se arrefecesse e a camada aquosa foi separada. Os orgânicos foram extraídos com hidróxido de sódio aquoso a 1 N (2x25 ml). As camadas aquosas combinadas foram lavadas com acetato de etilo (3x25 ml), tratadas com celite (3 g) e filtradas. A almofada de filtro foi lavada com água (25 ml) e os filtrados combinados foram tratados gota a gota com HCl aquoso a 6 N para proporcionar um pH de 3 e um precipitado de cor creme. O sólido foi colhido via filtração e seco sob vácuo para proporcionar o composto do título como um sólido ocre (6,50 g, 90,99 %). HPLC/MS m/z 398 (M+1)

¹H RMN (d-6-DMSO) δ 7,70 (d, J = 7,43Hz, 1 H), 7,51 (t, J = 9,37 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 13,27,2,34 Hz, 1 H), 6,87 (dd, J = 8,59, 2,73 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,95 (dt, J = 6,42, 1,95 Hz, 1 H), 4,10-4,02 (m, 1 H), 3,94-3,84 (m, 1 H), 2,46-2,37 (m, 1 H), 2,22-2,13 (m, 1 H), 1,55 (s, 3H).

Etapa

B:

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

Ácido

(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoico (2,38 g, 5,99 mmol) e 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1,38 g, 7,86 mmol) foram carregados num balão de fundo redondo, esguichados com azoto, e dissolvidos em 2-metiltetrahydrofurano (20 ml). A mistura foi tratada com N-metilmorfolina (0,92 ml, 8,39 mmol) e agitada durante 85 minutos. THP-hidroxilamina (0,94 g, 8,07 mmol) em MeTHF (3,0 ml) foi adicionado gota a gota via seringa e a reação foi agitada durante 45 minutos. A camada aquosa foi separada e extraída com MeTHF (20 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (15 ml), secos (Na₂SO₄), filtrados, e concentrados para proporcionar o composto do título como um

vidro sólido (3,67 g) que contém impurezas. LCMS m/z 495,7 (M-1) Usado assim mesmo na seguinte etapa.

Etapa

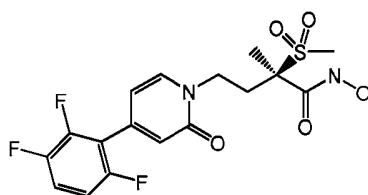
C:

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

(2R)-4-[4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (34,7 mg, 69,9 mmol) e ácido piridínio p-toluenossulfônico (8,8 mg, 34,9 mmol) foram dissolvidos em etanol (277,6 uL) e imersos num banho de óleo a 75 °C. A reação foi agitada a esta temperatura durante 1 hora e deixada que se arrefecesse. Água (600 uL) foi adicionada à solução e a reação foi agitada durante a noite. Um sólido foi colhido via filtração e seco sob vácuo para proporcionar o composto do título como um pó branco pérola (22 mg, 76,33 %). LCMS m/z 413,5 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,11 - 2,22 (m, 1 H) 2,37 - 2,47 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 3,68 - 3,79 (m, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 4,05 - 4,16 (m, 1 H) 6,44 - 6,50 (m, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 6,89 (dd, J = 8,68, 2,44 Hz, 1 H) 6,97 (dd, J = 13,37, 2,44 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J = 8,98, 8,98 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 11,14 (s 1, 1 H).

Exemplo 22

(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-1(2H)-il]butanamida



Etapa

A)

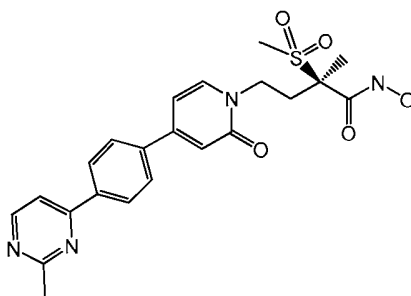
(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-1(2H)-il]butanamida

A um tubo de 8 ml foi adicionado 0,15 mmol de 2-bromo-1,3,4-trifluorobenzeno (32 mg), uma solução de DMF a 1,0 ml de

(2R)-4-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 3 (73 mg, 0,15 mmol), uma solução aquosa a 0,10 ml de K_2CO_3 (62 mg, 0,45 mmol), e Pd EnCat™ (75 mg). A suspensão resultante foi agitada a 80 °C durante 14 h. O consumo completo do material de partida foi confirmado por LCMS, com o pico maior confirmado como produto de acoplamento desejado por meio de ionização. A mistura foi então diluída com 2 ml de dioxano e 350 mg de celite foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 15 min e então filtrada. Ao filtrado foi adicionado 0,5 ml de HCl a 1 N (aq.) e a mistura resultante agitada em temperatura ambiente durante 4 h. A mistura de reação foi então concentrada no Genevac. O resíduo foi então dissolvido em 2 ml de DMSO, filtrado e purificado usando uma coluna Sunfire C18 ODB 5u 19X100 mm, 1 a 60 % de ACN em água com 0,01 % de TFA a 22 ml/min de taxa de fluxo ao longo de um tempo de execução de 12 min. O produto puro desejado foi obtido, 10 mg de sólido branco pérola (16 %). LCMS m/z 419,2 (M+H), 837,3 (2M+H); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 2,14 (td, J = 12,26, 5,18 Hz, 1 H) 2,39 - 2,44 (m, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 3,72 (td, J = 12,01, 4,88 Hz, 1 H) 4,09 (td, J = 11,96, 4,79 Hz, 1 H) 6,37 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 7,27 (t, J = 9,18 Hz, 1 H) 7,59 (qd, J = 9,38, 4,88 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 11,08 (s 1, 1 H).

Exemplo 23

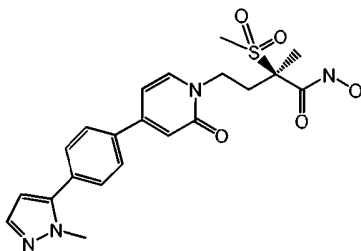
(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-(4-[4-(2-metilpirimidin-4-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil) butanamida



O Exemplo 23 foi levado a cabo usando a metodologia geral descrita no Exemplo 22. O composto do título foi feito a partir do brometo correspondente (0,15 mmol): 4-(4-bromofenil)-2-metilpirimidina. O produto isolado é um sólido branco pérola, 21 mg (31 %). LCMS m/z 457,3 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (s, 3 H) 1,59 (ddd, J = 13,23, 11,18, 5,08 Hz, 1 H) 1,81 (ddd, J = 13,23, 11,18, 5,08 Hz, 1 H) 2,07 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 3,10 - 3,21 (m, 1 H) 3,52 (ddd, J = 12,55, 11,08, 5,27 Hz, 1 H) 6,07 (dd, J = 7,13, 2,05 Hz, 1 H) 6,14 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 7,23 Hz, 1 H) 7,20 (m, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,32 (d, J = 5,66 Hz, 1 H) 7,64 (m, J = 8,79 Hz, 2 H) 8,12 (d, J = 5,66 Hz, 1 H).

Exemplo 24

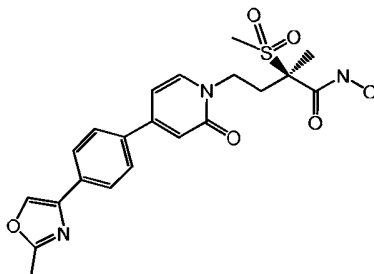
(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-(4-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]2-(metilsulfonil) butanamida



O Exemplo 24 foi levado a cabo usando a metodologia geral descrita no Exemplo 22. O composto do título foi feito a partir do brometo correspondente (0,15 mmol): 5-(4-bromofenil)-1-metil-1 H-pirazol. O produto isolado é um sólido branco pérola, 11 mg (16 %). LCMS m/z 445,3 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (s, 3 H) 1,58 (ddd, J = 13,23, 11,38, 5,47 Hz, 1 H) 1,75- 1,84 (m, 1H) 2,41 (s, 3 H) 3,14 (td, J = 12,01, 4,69 Hz, 1 H) 3,21 (s, 3 H) 3,45 - 3,58 (m, 1 H) 6,02 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 6,04 (dd, J = 7,13, 2,05 Hz, 1 H) 6,08 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 6,97 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 7,02 - 7,07 (m, 3 H) 7,20 (d, J = 8,59 Hz, 2 H).

Exemplo 25

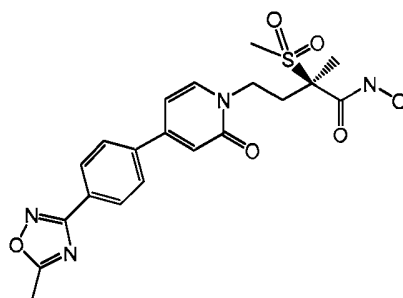
(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida



O Exemplo 25 foi levado a cabo usando a metodologia geral descrita no Exemplo 22. O composto do título foi feito a partir do brometo correspondente (0,15 mmol): 4-(4-bromofenil)-2-metiloxazol. O produto isolado é um sólido branco pérola, 7 mg (10 %). LCMS m/z 446,1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H) 2,14 (td, J = 12,21, 5,08 Hz, 1 H) 2,34-2,45 (m, 1 H) 2,65 (s, 3H) 3,08 (s, 3 H) 3,73 (td, J = 11,91, 4,69 Hz, 1 H) 4,09 (td, J = 11,91, 5,08 Hz, 1 H) 6,68 (dd, J = 7,23, 2,15 Hz, 1 H) 6,76 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,85 - 7,92 (m, 2 H) 8,02 - 8,08 (m, 2 H) 9,18-9,31 (m, 1 H) 11,13 (s, 1 H).

Exemplo 26

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

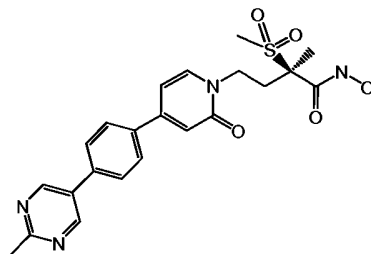


O Exemplo 26 foi levado a cabo usando a metodologia geral descrita no Exemplo 22. O composto do título foi feito a partir do brometo correspondente (0,15 mmol):

3-(4-bromofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol. O produto isolado é um sólido branco, 14 mg (17 %). LCMS m/z 447,2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,11 -2,25 (m, 1 H) 2,37-2,48 (m, 1 H) 2,68 (s, 3 H) 3,12 (s, 3 H) 3,44 (s 1, 1 H) 3,76 (td, J = 11,91, 4,69 Hz, 1 H) 4,13 (td, J = 11,91, 5,08 Hz, 1 H) 6,72 (dd, J = 7,23, 2,15 Hz, 1 H) 6,79 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,92 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,08 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 9,29 (s 1, 1 H) 11,17 (s, 1 H).

Exemplo 27

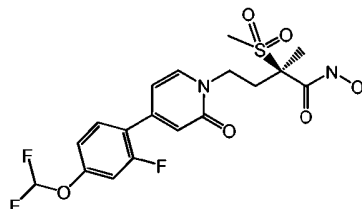
(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil) butanamida



O Exemplo 27 foi levado a cabo usando a metodologia geral descrita no Exemplo 22. O composto do título foi feito a partir do brometo correspondente (0,15 mmol): 5-(4-bromofenil)-2-metilpirimidina. O produto isolado é um sólido branco pérola, 19 mg (28 %). LCMS m/z 457,2 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,13-2,24 (m, 1H) 2,39-2,48 (m, 1 H) 2,68 (s, 3 H) 3,12 (s, 3 H) 3,76 (td, J = 12,06, 4,79 Hz, 1 H) 4,13 (td, J = 11,91, 4,88 Hz, 1 H) 6,74 (dd, J = 7,13, 2,05 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,85 - 7,96 (m, 4 H) 9,10 (s, 2 H).

Exemplo 28

(2R)-4-{4-[4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapa A) 1-Bromo-4-difluorometoxi-2-fluoro-benzeno

A uma solução de 4-bromo-3-fluoro-fenol (962 mg, 5,037 mmol) em acetonitrilo (25 ml) foi adicionada uma solução de carbonato de potássio (28,3 g, 181 mmol) dissolvido em água (25 ml) tudo sob azoto. À mistura de reação foi adicionada 2-cloro-2,2-difluoroacetofenona (5 g, 25 mmol) e a reação foi aquecida até 80 °C durante 4 horas. A reação foi arrefecida até a temperatura ambiente e extraída com acetato de etilo (3 x 50 ml). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada em sílica gel. Cromatografia em sílica gel (5 % de acetato de etilo 95 % de heptano a 100 % de acetato de etilo ao longo de 55 minutos) forneceu um óleo limpo (950 mg, 78 %). LCMS m/z 531,7 (M-1) ¹H RMN (400 MHz, METANOL- d₄) δ ppm 6,85 (s, 1 H) 6,92 (dd, J = 8,88, 2,63 Hz, 1 H) 7,05 (t, 1H) 7,38 (t, 1H)

Etapa

B)

(2R)-4-(4-[4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

(2R)-4-(4-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 3 (240 mg, 0,495 mmol), 1-bromo-4-difluorometoxi-2-fluoro-benzeno, (159 mg, 0,990 mmol), carbonato de potássio (274 mg, 1,98 mmol), e dioxano (3 ml) foram adicionados a um frasco de micro-ondas de 5 ml com uma barra de agitação, seguido da adição de água (0,30 ml) e Pd II

Encat (128 mg, 0,050 mmol). A reação foi irradiada a 120 °C durante 45 minutos num reator de micro-ondas. A reação foi filtrada através de um filme fino de celite, enxaguada com acetato de etilo então concentrada. A purificação via cromatografia em sílica gel (15 % de acetato de etilo 85 % de heptano a 100 % de acetato de etilo ao longo de 45 minutos) e então (5 % de MeOH 95 % de acetato de etilo durante mais 5 minutos) proporcionou o produto como um sólido branco (120 mg, 45 %). LC-MS m/z 531,7 (M-1).

Etapa C)
(2R)-4-(4-[4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

A uma solução agitada de
 (2R)-4-{4-[4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-

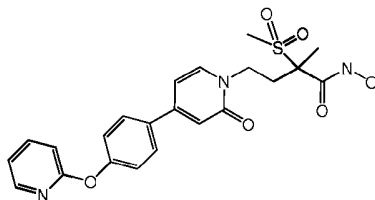
2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)

butanamida (120 mg, 0,225 mmol) em DCM (3 ml) foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogénio a 4 M em dioxano (1,7 ml, 6,75 mmol). Após 30 minutos, a reação foi extinta através da adição de 0,5 ml de metanol. A reação foi concentrada então purificada via cromatografia de fase reversa (Método: 95 % de água / 5 % de metanol (condições iniciais) gradiente linear a 5 % de água / 95 % de metanol durante 10,0 min, então MANTER 0 % de água / 100 % de metanol durante 1,0 min. Taxa de fluxo, 1,5 ml/min Coluna: Fenomenex Luna (2) Cl8 4,6x150 mm, 5 µm) sólido branco foi isolado (25 mg, 25 %)

LC-MS m/z 449,5 (M+1) tempo de retenção 1,82 ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,68-1,75 (m, 3 H) 2,38 (ddd, J = 13,42, 11,07, 5,17 Hz, 2 H) 2,59 (ddd, J = 13,46, 10,83, 5,17 Hz, 2 H) 3,09-3,13 (m, 3 H) 3,94 (ddd, J = 12,83, 11,07, 5,17 Hz, 1 H) 4,31 (ddd, J = 12,93, 10,88, 5,27 Hz, 1 H) 6,64 (dt, J = 7,07, 1,93 Hz, 1 H) 6,73 (s, 1 H) 6,93 - 6,99 (m, 1 H) 7,05 - 7,09 (m, 1 H) 7,09 - 7,13 (m, 1 H) 7,59 - 7,64 (m, 1 H) 7,71 (d, J = 7,02 Hz, 1 H)

Exemplo 29

N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida



Etapa A) 2-(4-Bromofenoxi)piridina

Uma solução de pó de cobre (6,4 mg, 0,1 mmol, 0,1 equiv), iodeto de cobre (I) (19 mg, 0,1 mmol, 0,1 equiv), carbonato de potássio (484 mg, 3,5 mmol, 3,5 equiv), 4-bromofenol (190 mg, 1,1 mmol, 1,1 equiv), e 2-bromopiridina (158 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv) em 1-metil-2-pirrolidinona (1,0 ml) foi aquecida até 140 °C durante 5 dias. Uma solução de hidróxido de sódio a 1 M (15 ml) foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etilo (1 x 30 ml). A fase orgânica foi lavada com hidróxido de sódio a 1 M (15 ml), seca em sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia flash (30 % de acetato de etilo em heptano) para proporcionar um óleo incolor (190 mg, 76 %). MS (LCMS) m/z 250,4 (M+1).

Etapa

B)

2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]piridina

O composto do título (0,23 g, 100 %) foi preparado a partir de 2-(4-bromofenoxi)piridina (266 mg, 1,1 mmol) e bis(pinacolato)diborano (190 mg, 0,76 mmol) por um procedimento geral análogo a esse descrito para a preparação de

2-[3-fluoro-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]tetrahydro-2H-pirano, Exemplo 12, etapa C. MS (LCMS) m/z 298,5 (M+1).

Etapa

C)

2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-[4-(piridin-2-iloxi)fe

nil]piridin-1(2H)-il}-N-(tetrahydro-2H-piran-2- iloxi) butanamida

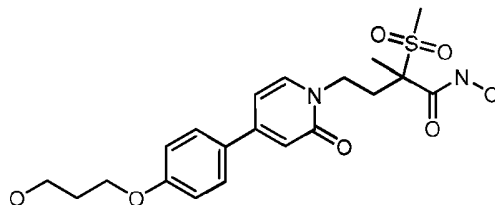
O composto do título (212 mg, 58 %) pode ser preparado de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]piridina (239 mg, 0,8 mmol) por um procedimento análogo a esse descrito para a preparação de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida Exemplo 1, Etapa B. MS (LCMS) m/z 540,8 (M-1).

Etapa D)
N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]piridin--1(2H)-il}butanamida

Metanol (25 ml) foi adicionado a uma solução de 2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il}-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (212 mg, 0,39 mmol) em ácido clorídrico a 4,0 M em 1,4- dioxano (4,9 ml) em temperatura ambiente. Após 1 h, a reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi triturado com 10:1 dietil éter-metanol, filtrado, e seco sob pressão reduzida para proporcionar um sólido branco (168 mg, 88 %). LCMS m/z 458,6 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,73 (s, 3H), 2,41 (ddd, J = 13, 10,5, 5 Hz, 1H), 2,67 (ddd, J = 13,10, 5, 5 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 4,06 (ddd, J = 13,11,5 Hz, 1H), 4,39 (ddd, J = 13,11,5 Hz, 1H), 6,97-7,00 (m, 2H), 7,25 (d 1, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (ddd, J = 7,4, 5,8, 0,9 Hz, 1 H), 7,90-7,94 (m, 3H), 8,33 (ddd, J = 8,7, 7,4, 1,9 Hz, 1 H), 8,47 (ddd, J = 5,8, 1,9, 0,6 Hz, 1 H).

Exemplo 30

N-hidroxi-4-[4-{4-(3-hidroxiopropoxi)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapa

A)

3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxil]propan-1-ol

A um balão que contém 3-(4-iodofenoxi)propan-1-ol (316 mg, 1,14 mmol) (veja-se Qu, W. et al. Journal of Medicinal Chemistry (2007), 50,3380-3387), bis(pinacolato)diboro (397 mg, 1,56 mmol), acetato de potássio (338 mg, 3,41 mmol), e complexo de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II) diclorometano (83,4 mg, 0,114 mmol) foi adicionado 1,4-dioxano desgaseificado (9,0 ml). A reação foi aquecida a 80 °C sob azoto durante a noite. A reação foi arrefecida e diluída com acetato de etilo e água. A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada a vácuo para dar um sólido preto. Cromatografia em sílica gel com heptano-acetato de etilo (40 % de acetato de etilo) deu 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxil]propan-1-ol como um óleo limpo (212,5 mg, 67,2 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ ppm 1,24 (s, 12H), 2,02 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,06 (t, J = 6,05, 2H), 6,66 (d, J = 8,59, 2H), 7,53 (d, J = 8,98, 2H).

Etapa

B) 4-(4-(4-(3-hidroxiopropoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser

preparada como na Preparação 2A (301 mg, 0,622 mmol), 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propan-1-ol (212 mg, 0,762 mmol), carbonato de potássio (434 mg, 3,11 mmol), e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (56,8 mg, 0,062 mmol) foram combinados num balão, colocados sob vácuo e abertos ao azoto. Dimetoxietano desgaseificado (2,0 ml) e metanol (2,0 ml) foram adicionados e a reação foi aquecida a 80 °C sob azoto durante 16 horas. A reação foi arrefecida e diluída com acetato de etilo e água. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo e os orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados a vácuo em sílica gel. Cromatografia em sílica gel com um gradiente de diclorometano-metanol (1 %-25 %) eluiu 4-(4-(4-(3-hidroxipropoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida como um óleo amarelo (120 mg, 36,9 %). LCMS 521 (M-1).

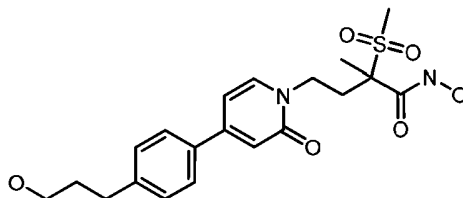
Etapa C)
N-hidroxi-4-[4-{4-(3-hidroxipropoxilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

A

4-(4-(4-(3-hidroxipropoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (120 mg, 0,230 mmol) foi adicionado cloreto de hidrogénio a 4 N em dioxano (5,0 ml) e metanol (0,50 ml). A reação foi agitada durante 30 minutos e então evaporada a vácuo em sílica gel. Cromatografia em sílica gel com um gradiente de diclorometano-metanol (1 %-25 %) deu o composto do título como uma espuma branca (20,8 mg, 20,1 %). ¹H RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ ppm 1,71 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 2,38 (ddd, J = 13,2, 10,8, 4,8 Hz, 1H), 2,53-2,62 (m, 1 H), 3,11 (s, 3H), 3,76 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,88-3,96 (m, 1 H), 4,14 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,29 (ddd, J = 12,5, 10,8, 4,9 Hz, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,62-7,69 (m, 3H). LCMS: 437,2 (M-1).

Exemplo 31

N-hidroxi-4-[4-{4-(3-hidroxiopropil)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapa A)
4-[4-[4-(3-hidroxiopropil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser preparada como na Preparação 2A (320 mg, 0,640 mmol), 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propan-1-ol (202 mg, 0,770 mmol) (Veja-se Takashima, H. *et al.* documento WO 2008105515), carbonato de potássio (448 mg, 3,20 mmol), e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (56,8 mg, 0,064 mmol) foram combinados num balão, colocados sob vácuo e abertos ao azoto. Dimetoxietano desgaseificado (2,0 ml) e metanol (2,0 ml) foram adicionados e a reação foi aquecida a 80 °C sob azoto durante 16 horas. A reação foi arrefecida e então diluída com acetato de etilo e água. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo e os orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados a vácuo em sílica gel. Cromatografia em sílica gel com um gradiente de diclorometano-metanol (1 % - 25 %) deu 4-{4-[4-(3-hidroxiopropil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida como uma espuma branca (213,3 mg, 65,6 %). LCMS 507,5 (M+1).

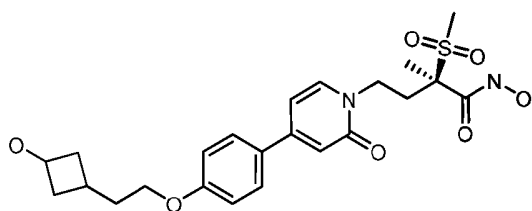
Etapa B)
N-hidroxi-4-[4-{4-(3-hidroxiopropil)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

A

4-{4-[4-(3-hidroxipropil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (213 mg, 0,420 mmol) foi adicionado cloreto de hidrogênio a 4 N em dioxano (5,0 ml) e metanol (0,50 ml). A reação foi agitada durante 30 minutos e então evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em diclorometano mínimo (2,0 ml) e diluído com éter para produzir um precipitado. A suspensão foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. O sólido resultante foi deixado que assentasse e o líquido foi retirado por decantação. O sólido foi enxaguado duas vezes com éter e seco numa bomba de vácuo para dar o composto do título como um sólido branco (164 mg, 92,4 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD, δ ppm 1,72 (s, 3H), 1,83-1,91 (m, 2H), 2,41 (ddd, J = 13,4, 10,9, 5,4 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J = 13,6, 10,8, 5,4 Hz, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,05 (ddd, J = 12,5, 10,5, 5,2 Hz, 1H), 4,38 (ddd, J = 12,9, 10,7, 5,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,38 (d 1, J = 8,3 Hz, 2H), 7,66 (d 1, J = 8,3 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 7,1 Hz, 1H). LCMS: 423,3 (M+1).

Exemplo 32

(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[2-(3-hidroxiciclobutil)etoxilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa

A)

3-(2-{[Terc-butil(difenil)silil]oxi}etil)ciclobutanol

3-(2-{[Terc-butil(difenil)silil]oxi}etil)ciclobutanona (5,11 g, 14,5 mmol) (documento WO 2006063281) foi dissolvida em tetrahidrofurano (120 ml). Borohidreto de sódio (548 mg, 14,5 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada durante a noite

em temperatura ambiente. A reação foi extinta com água e bicarbonato de sódio aquoso saturado e agitada durante 20 min até que o borbulhamento tenha cessado. A mistura de reação foi diluída com éter e a camada aquosa foi extraída com éter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas a vácuo para dar 3-(2-([*terc*-butil(difenil)silil]oxi)etil)ciclobutanol (3,58 g, 69,6 %) como um óleo limpo. ¹HRMN parcial indicou uma mistura ~ 3,5:1 de isômeros cis-trans. (CDCl₃, δ ppm, picos chave são 4,08 (quinteto, J = 7,42, 0,78H) e 4,34 (quinteto, J = 6,83, 0,22H).

Etapa

B)

Terc-butil(difenil){2-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxilciclobutil] etoxi}silano

3-(2-([*Terc*-butil(difenil)silil]oxi)etil)ciclobutanol (3,58 g, 10,1 mmol) foi dissolvido em tetrahydrofurano seco (50 ml) e 2,3-dihidro-4H-piran e sal piridina do ácido 4-toluenossulfônico foram adicionados e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 48 horas. A reação foi concentrada a vácuo e purificado em sílica gel com um gradiente heptano- acetato de etilo (5 % de acetato de etilo, então 20 % de acetato de etilo) para dar *terc*-butil(difenil){2-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclobutil]etoxi}silano bruto (4,66 g, 105 %) como um óleo leitoso. ¹H RMN parcial indicou uma mistura ~ 4:1 de isômeros cis- trans desconhecidos. (CDCl₃, δ ppm, picos chave são 4,05 (m, 0,80H), 4,30 (m, 0,20H), 4,52 (m, 0,20H), 4,56 (m, 0,80H).

Etapa C) 2-[3-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxilciclobutil]etanol

terc-Butil(difenil){2-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclobutil]etoxi}silano (4,66 g, 10,6 mmol) foi dissolvido em tetrahydrofurano (50 ml) e fluoreto de tetrabutílamônio (1,0 N em tetrahydrofurano, 1,66 ml, 10,6 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi evaporada a vácuo e purificada em sílica gel com um gradiente de

heptano-acetato de etilo (10 % de acetato de etilo, então 50 % de acetato de etilo) para dar 2-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclobutil]etanol (2,14 g, 100 %) como um óleo amarelo. ^1H RMN parcial indicou uma mistura ~ 4:1 de isômeros cis-trans desconhecidos. (CDCl_3 , δ ppm, picos chave são 4,07 (m, 0,80H), 4,35 (m, 0,20H), 4,54 (m, 0,20H), 4,56 (m, 0,80H).

Etapa

D)

2-({3-[2-(4-Bromofenoxi)etil]ciclobutil}oxi)tetrahydro-2H-pirano

2-[3-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclobutil]etanol (1,08g, 5,39 mmol) foi dissolvido em tetrahydrofurano (20 ml) e foi arrefecido num banho de gelo. Trifenilfosfina (2,12 g, 8,09 mmol) e 4-bromo-fenol (1,12 g, 6,47 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada até que se dissolvesse. Dietilazodicarboxilato (1,45 g, 8,09 mmol) foi adicionado gota a gota à reação e a reação foi então aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 48 horas. A reação foi diluída com acetato de etilo e lavada com hidróxido de sódio aquoso a 1 N. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada a vácuo para dar um óleo limpo. A purificação em sílica gel com heptano-acetato de etilo (15 % de acetato de etilo)

deu

2-({3-[2-(4-bromofenoxi)etil]ciclobutil}oxi)tetrahydro-2H-pirano (622 mg, 32,4 %) como um óleo limpo. ^1H RMN parcial indicou uma mistura ~ 4:1 de isômeros cis-trans desconhecidos. (CDCl_3 , δ ppm, picos chave são 4,08 (m, 0,80H), 4,38 (m, 0,20H), 6,74 (d, $J = 8,98$, 2H), 7,34 (d, $J = 9,18$, 2H).

Etapa

E)

2-[(3-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil}ciclobutil)oxi)tetrahydro-2H-pirano

A um balão que contém 2-({3-[2-(4-bromofenoxi)etil]ciclobutil}oxi)tetrahydro-2H-pirano (622 mg, 1,75 mmol), bis(pinacolato)diboro (612 mg, 2,41 mmol), acetato de potássio (521 mg, 5,25 mmol), e complexo de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II)

diclorometano (128 mg, 0,175 mmol) foi adicionado 1,4- dioxano desoxigenado (8,0 ml). A reação foi aquecida a 80 °C sob azoto durante a noite. A reação foi arrefecida, diluída com éter e filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi evaporado a vácuo para dar um óleo preto. Cromatografia em sílica gel com heptano-acetato de etilo (33 % de acetato de etilo)

deu 2-[(3-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil}ciclobutil)oxi]tetrahydro-2H-piran como um óleo limpo (845 mg, 120 %). ¹H RMN parcial indicou uma mistura ~ 3,5:1 de isómeros cis-trans desconhecidos. (CDCl₃, δ ppm, picos chave são 1,31 (s, 12H), 4,08 (m, 0,78H), 4,38 (m, 0,22H), 6,85 (d, J = 8,59, 2H), 7,72 (d, J = 8,79, 2H).

Etapa

F)

(2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-{2-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxilciclobutil]etoxi}fenil)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

(2R) -

4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2 B (334 mg, 0,670 mmol), 2-[(3-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil}ciclobutil)oxi]tetrahydro-2H-pirano (324 mg, 0,804 mmol), carbonato de potássio (463 mg, 3,35 mmol), e paládio II EnCat (172 mg, 0,067 mmol) foram combinados num balão, colocados sob vácuo e abertos ao azoto. 1,4- dioxano desoxigenado (2,0 ml) e água (0,50 ml) foram adicionados e a reação foi aquecida a 80 °C sob azoto durante a noite. A reação foi arrefecida, diluída com acetato de etilo e filtrada através de celite. A celite foi lavada com acetato de etilo e o filtrado foi evaporado a vácuo em sílica gel. Cromatografia em sílica gel com um gradiente de diclorometano-metanol (1 %-25 %) deu (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-{2-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclobutil]etoxi}fenil)piridin-1(2H)-il]-N-

-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida como uma espuma ocre (386 mg, 89,1 %). LCMS 645,8 (M-1).

Etapa

G)

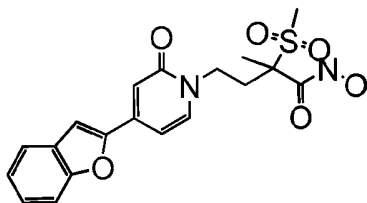
(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[2-(3-hidroxiciclobutil)etoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

A

(2R)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-[2-oxo-4-(4-{2-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclobutil]etoxi}fenil)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (386 mg, 0,597 mmol) foi adicionado cloreto de hidrogénio a 4 N em dioxano (6,0 ml) e metanol (0,60 ml). A reação foi agitada durante 30 minutos e então evaporada a vácuo para dar um óleo amarelo. O resíduo foi dissolvido numa quantidade mínima de metanol (0,50 ml) e diluído com éter para dar um precipitado amarelo. Esta suspensão foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. O sólido foi deixado que assentasse e o líquido foi retirado por decantação. O sólido foi enxaguado duas vezes com éter e seco numa bomba de vácuo para dar o composto do título como um sólido branco (229 mg, 80,5 %). ^1H RMN (resolução baixa em espetros) (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,55 - 1,63 (m, 2 H) 1,69-1,73 (m, 3 H) 1,87- 1,97 (m, 3 H) 2,11 (t, J = 6,83 Hz, 0 H) 2,36 - 2,50 (m, 3 H) 2,61 -2,72 (m, 1 H) 3,08 - 3,11 (m, 3 H) 3,99 - 4,10 (m, 4 H) 4,32 - 4,42 (m, 1 H) 6,89 - 6,97 (m, 1 H) 7,00 - 7,07 (m, 3 H) 7,67 - 7,73 (m, 2 H) 7,87 (t, J = 10.54 Hz, 1 H). LCMS 479,6 (M+1).

Exemplo 33

(+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl) butanamida



Etapa A)
(+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

Pd EnCat™ (130 mg, 0,051 mmol) foi adicionado a uma mistura de carbonato de potássio (221 mg, 1,60 mmol), ácido 1-benzofuran-2-ilborónico (271 mg, 0,954 mmol), e 4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2A (240 mg, 0,63 mmol) em dioxano:água (5 ml, 4:1) num frasco de micro-ondas de 5 ml e a reação foi aquecida a 90 °C durante a noite. A reação foi filtrada e a resina foi lavada com acetato de etilo (50 ml) e água (50 ml). O filtrado foi concentrado até a secura e o produto bruto foi purificado via cromatografia flash numa coluna Analogix SF15-12g e eluído com acetato de etilo em heptano (0-80 %) para proporcionar o composto do título como um sólido branco (105 mg, 42,8 %). LC-MS m/z 487,7 (M-1).

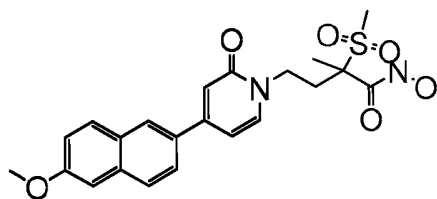
Etapa B)
(+/-)-4-[4-(1-Benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxil-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

Uma solução a 4,0 M de HCl em 1,4-dioxano (5 ml) foi adicionada lentamente a uma solução de (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (105 mg, 0,22 mmol) em diclorometano (5 ml) com água (1,0 ml) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a reação foi deixada a aquecer até a ta. Após 30 min (completado por TLC), a reação foi concentrada para proporcionar um sólido bruto branco. O produto bruto foi triturado em isopropanol (5 ml) durante a noite. O sólido foi colhido via filtração, lavado com isopropanol (5 ml), isopropanol:heptano (1:1, 5 ml), heptano (5 ml), e éter (5 ml). O sólido foi colhido por filtração e seco sob vácuo para proporcionar um sólido branco (86,1 mg, 99 %). LC-MS m/z 405,5

(M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,10 - 2,23 (m, 1 H) 2,39-2,48 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,71 -3,81 (m, 1 H) 4,05 - 4,15 (m, 1 H) 6,78 - 6,89 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 1 H) 7,63 - 7,82 (m, 4 H).

Exemplo 34

(+/-)-N-hidroxi-4-[4-(6-metoxi-2-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapa A)
(+/-)-4-[4-(6-metoxi-2-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

(+/-)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2A e ácido (6-metoxi-2-naftil)borónico foram convertidos a o produto do título seguindo o procedimento geral delineado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (Exemplo 33, Etapa A). O composto do título foi obtido como um sólido branco (452,7 mg, 85,3 %) LC-MS m/z 529,7 (M+1).

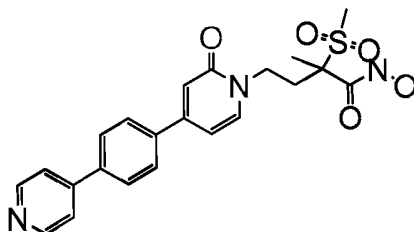
Etapa B)
N-hidroxi-4-[4-(6-metoxi-2-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

(+/-)-4-[4-(6-Metoxi-2-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida foi convertida ao produto do título seguindo o procedimento geral delineado para (+/-)-4-[4-(1-Benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(met

ilsulfonil) butanamida (Exemplo 33, Etapa B). O composto do título foi obtido como um sólido branco (101,2 mg, 69,9 %) LC-MS m/z 445,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,59 (s, 3 H) 2,13 - 2,27 (m, 1 H) 2,37 - 2,49 (m, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 3,70 - 3,84 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,06 - 4,25 (m, 1 H) 6,77 - 6,89 (m, 2 H) 7,18 - 7,26 (m, 1 H) 7,38 (d, $J = 2,54$ Hz, 1 H) 7,76 - 7,86 (m, 2 H) 7,87 - 7,97 (m, 2 H) 8,29 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H) 11,18 (s 1, 1 H).

Exemplo 35

N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-piridin-4-ilfenil)piridin-1(2H)-il]butanamida



Etapa

A)

(+/-)-2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-piridin-4-ilfenil)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

(+/-)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser preparada como na Preparação 2A e 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piridina foram convertidos ao produto do título seguindo o procedimento geral delineado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida no Exemplo 33, Etapa A. O composto do título foi obtido como um sólido branco (161 mg, 61 %) LC-MS m/z 526,7 (M+1).

Etapa

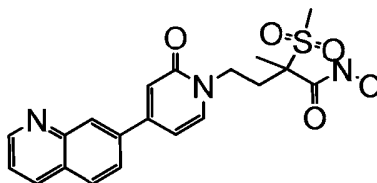
B)

(+/-)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-piridin-4-ilfenil)piridin-1(2H)-il]butanamida

(+/-)-2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-piridin-4-ilfenil)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida foi convertida ao produto do título seguindo o procedimento geral delineado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida no Exemplo 33, Etapa B. O composto do título foi obtido como um sólido branco (90 mg, 62 %) LC-MS m/z 442,3 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSOd₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,09 - 2,24 (m, 1 H) 2,44 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,72 - 3,82 (m, 1 H) 4,07 - 4,22 (m, 1 H) 6,69 - 6,78 (m, 1 H) 6,84 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,12 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,36 (d, J = 5,86 Hz, 2 H) 8,93 (d, J = 6,25 Hz, 2 H) 11,15 (s 1, 1 H)

Exemplo 36

N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-quinolin-7-il)piridin-1(2H)-il) butanamida



Etapa A) Trifluorometanossulfonato de quinolin-7-ilo

Anidrido de trifluorometanossulfônico (1,40 ml, 8,32 mmol) foi adicionado gota a gota via um seringa a uma solução de quinolin-7-ol (930 mg, 6,41 mmol), e piridina (1,05 ml, 13,0 mmol) em diclorometano anidro (50 ml) a 0 °C. Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi deixada a aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi concentrada e purificada via cromatografia flash usando uma coluna Analogix SF25-40 g e eluente de acetato de etilo em heptano (0-40 %) para proporcionar o composto do título como

um sólido branco-laranja (1,54 g, 86,7 %). LC-MS m/z 278,4 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,42 - 7,57 (m, 2 H) 7,95 (d, J = 8,98 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 2,54 Hz, 1 H) 8,20 - 8,29 (m, 1 H) 8,97 - 9,06 (m, 1 H).

Etapa

B)

7-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

Acetato de potássio (391 mg, 3,98 mmol) foi adicionado a uma solução de trifluorometanossulfonato de quinolin-7-ilo (370 mg, 1,32 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (405 mg, 1,60 mmol), e complexo de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II) dcm (325 mg, 0,40 mmol) em 1,4-dioxano (5,0 ml) num frasco de 20 ml. O frasco foi capeado e aquecido até 80 °C e agitado a esta temperatura durante a noite. A reação foi deixada que se arrefecesse, diluída com acetato de etilo (25 ml) e água (25 ml), filtrada através de celite (~1 polegada [2,54 cm]) e a almofada de filtro foi lavada com acetato de etilo (10 ml). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (2x30 ml). Os orgânicos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados, e concentrados. O material bruto foi purificado via cromatografia flash usando uma coluna Analogix SFI5-24 g e acetato de etilo em heptano (0-50 %) como o eluente para proporcionar o composto do título como um sólido branco (277 mg, 81,3 %). LC-MS m/z 256,5 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,40 (s, 12 H) 7,40 - 7,45 (m, 1 H) 7,81 (d, J = 8,01 Hz, 1 H) 7,88 - 7,95 (m, 1 H) 8,12 - 8,18 (m, 1 H) 8,62 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 8,83-9,01 (m, 1 H)

Etapa C)

(+/-)-2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-quinolin-7-ilpiridin-1(2H)-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

(+/-)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2A e

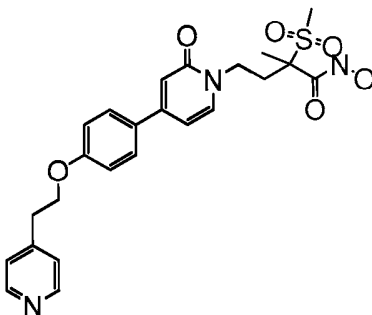
7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina foram convertidos ao produto do título seguindo o procedimento geral delineado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida no Exemplo 33, Etapa A. O composto do título foi obtido como um sólido branco (221 mg, 88,1 %) LC-MS m/z 500,7 (M+1).

Etapa D)
N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-quinolin-7-ilpiridin-1(2H)-il) butanamida, sal cloridrato

2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-quinolin-7-ilpiridin-1(2H)-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida foi convertida ao produto do título seguindo o procedimento geral delineado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida no Exemplo 33, Etapa B. A purificação foi realizada usando HPLC preparativa para proporcionar o composto do título como um sólido branco (65,5 mg, 32,8 %) LC-MS m/z 416,6 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,60 (s, 3 H) 2,14 - 2,26 (m, 1 H) 2,41 - 2,48 (m, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 3,72 - 3,86 (m, 1 H) 4,09 - 4,22 (m, 1 H) 6,84 - 6,88 (m, 1 H) 6,90 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 1 H) 7,83 (d, J = 7,23 Hz, 1 H) 7,93 - 8,02 (m, 1 H) 8,10 (d, J = 8,40 Hz, 1 H) 8,35 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 8,40 - 8,47 (m, 1 H) 8,94-9,02 (m, 1 H) 9,27 (d, J = 1,56 Hz, 1 H) 11,17 (s, 1 H).

Exemplo 37

N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(2-Piridin-4-iletoxi)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida



Etapa A) 4-[2-(4-Bromofenoxi)etil]piridina

Azodicarboxilato de dietilo (4,44 ml, mmol, 40 %) foi lentamente adicionado a uma solução de 2-piridin-4-il-etanol (1,00 g, 8,12 mmol), trifenilfosfina (2,56 g, 9,74 mmol), e 4-bromofenol (1,40 g, 8,12 mmol) em THF (40,6 ml) a 0 °C sob azoto. A reação foi deixada a aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura de reação foi extinta com água (150 ml) e extraída com acetato de etilo (200 ml). Os orgânicos foram lavados com NaOH aquoso a 1 N (100 ml) e salmoura (100 ml). Os orgânicos foram secos (Na₂SO₄), filtrados, e concentrados. O material bruto foi cristalizado com éter:heptanos (1:1, ~25 ml) e o sólido foi removido via filtração e lavado com éter: heptanos. Os filtrados combinados foram concentrados e purificados adicionalmente via cromatografia flash usando uma coluna Analogix SF25-40 g e acetato de etilo em heptano (0-30 %) como o eluente para proporcionar o composto do título como um líquido claro (1,20 g, 46,2 %). LC-MS m/z 278,4 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 3,11 (t, 2 H) 4,19 (t, J = 6,44 Hz, 2 H) 6,77 (d, J = 8,98 Hz, 2 H) 7,22 - 7,26 (m, 2 H) 7,38 (d, J = 4,69 Hz, 2 H) 8,54-8,57 (m, 3 H)

Etapa B)
4-{2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil}piridina

Acetato de potássio (391 mg, 3,98 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-[2-(4-bromofenoxi)etil]piridina (370 mg, 1,33 mmol),

4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (405 mg, 1,60 mmol), e complexo de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II) dcm (325 mg, 0,40 mmol) em 1,4-dioxano (5,0 ml) num frasco de 20 ml. O frasco foi capeado e aquecido até 80 °C e agitado a esta temperatura durante a noite.

O complexo de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II) dcm (325 mg, 0,40 mmol) foi adicionado à reação e a mistura foi reaquecida até 80 °C e a agitação foi continuada a esta temperatura durante a noite. A reação foi arrefecida, diluída com acetato de etilo (25 ml) e água (25 ml), filtrada através de celite (~1 polegada [2,54 cm]) e a almofada de filtro foi lavada com acetato de etilo (10 ml). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (2x30 ml). Os orgânicos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados, e concentrados. O produto bruto foi purificado via cromatografia flash usando uma coluna Analogix SFI5-24g e acetato de etilo em heptano (30-80 %) como o eluente para proporcionar o composto do título como um sólido laranja (547 mg, 85,3 %). LC-MS m/z 326,6 (M+1).

Etapa C)
(+/-)-2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(2-Piridin-4-iletoxi)fenil]piridin-1(2H)-il}N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

(+/-)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida que pode ser produzida como na Preparação 2A e 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil}piridina foram convertidas ao produto do título seguindo

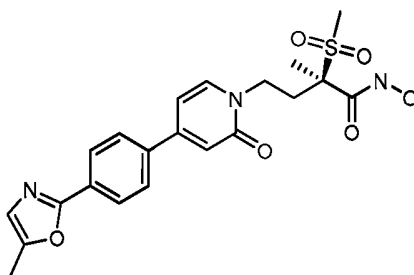
o procedimento geral delineado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida no Exemplo 33, Etapa A. O composto do título foi obtido como um sólido branco (44,1 mg, 15,4 %) LC-MS m/z 568,8 (M-1).

Etapa D)
N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(2-piridin-4-iletoxi)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida, sal
cloridrato

(+/-)-2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(2-piridin-4-iletoxi)fenil]piridin-1(2H)-il}-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida foi convertida ao composto do título seguindo o procedimento geral delineado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida no Exemplo 33, Etapa B. O composto do título foi obtido como um sólido branco (11,2 mg, 30 %) LC-MS m/z 486,6 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,70 (s, 3 H) 2,28 - 2,46 (m, 1 H) 2,49-2,69 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,48 (t, J = 5,47 Hz, 2 H) 3,93 (dt, 1 H) 4,20 - 4,37 (m, 1 H) 4,47 (t, J = 5,76 Hz, 2 H) 6,75 (s 1, 1 H) 7,04 (d, J = 8,20 Hz, 1 H) 7,67 (m, J = 8,20 Hz, 3 H) 8,12 (d, J = 5,86 Hz, 2 H) 8,78 (d, J = 5,66 Hz, 2 H).

Exemplo 38

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



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

2-(4-Bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol foi convertido ao produto do título seguindo o procedimento geral delineado para 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil}piridina no Exemplo 37, Etapa B. O composto do título foi obtido como um sólido laranja (221,5 mg, 71,7 %) LC-MS m/z 286,4 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,37 (s, 12 H) 2,41 (d, J = 1,17 Hz, 3 H) 6,81 -6,92 (m, 1 H) 7,88 (d, J = 8,39 Hz, 2 H) 8,00 (d, J = 8,39 Hz, 2 H).

Etapa

B)

(2R)-2-metil-4-(4-[4-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

(2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2B, e 5-Metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,3-oxazol foram convertidos ao composto do título seguindo o procedimento geral delineado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida no Exemplo 33, etapa A. O composto do título foi obtido como um sólido branco (121 mg, 61 %) LC-MS m/z 514,7 (M-1).

Etapa

C)

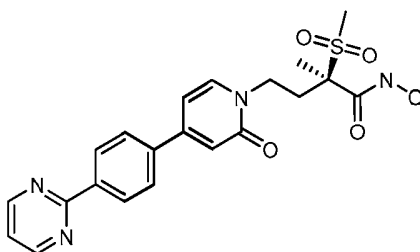
(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-yl}-2-(metilsulfonil) butanamida

(2R)-2-metil-4-{4-[4-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida foi convertida ao composto do título seguindo o procedimento geral delineado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida, no Exemplo 33, Etapa B O composto do título foi obtido como um sólido branco pérola (56 mg, 68 %). LC-MS m/z 446,5 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,07-2,23 (m, 1 H) 2,36 - 2,48 (m, 4 H) 3,11

(s, 3 H) 3,65 - 3,86 (m, 1 H) 4,03 - 4,19 (m, 1 H) 6,67-6,74 (m, 1 H) 6,78 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 7,23 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,01 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 11,15 (s 1, 1 H)

Exemplo 39

(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)piridin-1(2H)-il]butanamida



Etapa

A)

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

2-(4-Bromofenil)pirimidina foi convertida ao produto do título seguindo o procedimento geral delineado para 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil}piridina no Exemplo 37, Etapa B. O composto do título foi obtido como um sólido laranja (242,8 mg, 59,3 %) LC-MS m/z 283,4 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,38 (s, 12 H) 7,21 (t, J = 4,88 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,95 (d, J = 8,39 Hz, 2 H) 8,45 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,84 (d, J = 4,88 Hz, 2 H)

Etapa

B)

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

(2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida que pode ser produzida como na Preparação 2B e 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirimidina foram convertidas ao composto do título seguindo o procedimento geral delineado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1

(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida no Exemplo 33, Etapa A. O composto do título foi obtido como um sólido amarelo (166 mg, 78,6 %) LC-MS m/z 525,7 (M-1).

Etapa

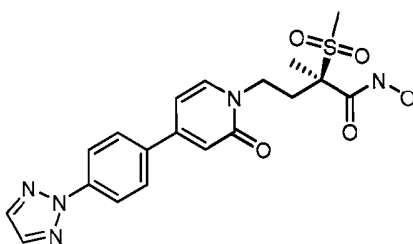
C)

(2R)-N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)piridin-1(2H)-il]butanamida

(2R)-2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida foi convertida ao composto do título seguindo o procedimento geral delineado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida no Exemplo 33, Etapa B. O composto do título foi obtido como um sólido branco pérola (76 mg, 55 %). LC-MS m/z 443,5 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1,59 (s, 3 H) 2,14-2,25 (m, 1 H) 2,38 -2,48 (m, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 3,71 - 3,83 (m, 1 H) 4,04 - 4,20 (m, 1 H) 6,68 - 6,78 (m, 1 H) 6,80 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 7,49 (t, J = 4,88 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 7,90 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,49 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,95 (d, J = 4,88 Hz, 2 H) 11,16 (s, 1 H).

Exemplo 40

(2R)-N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida



Etapa

A)

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

2-(4-Bromofenil)-2H-1,2,3-triazol foi convertido ao produto do título seguindo o procedimento geral delineado para 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]

etil}piridina no Exemplo 37, Etapa B. O composto do título foi obtido como um sólido laranja (240,6 mg, 78 %) LC-MS m/z 272,4 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 1,37 (s, 12 H) 7,83 (s, 2 H) 7,94 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,10 (d, J = 8,59 Hz, 2 H).

Etapa

B)

(2R)-2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

(2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2A, e 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol foram convertidos ao composto do título seguindo o procedimento geral delineado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida no Exemplo 33, Etapa A. O composto do título foi obtido como um sólido branco (101 mg, 48,8 %) LC-MS m/z 514,7 (M-1).

Etapa

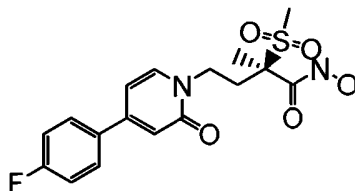
C)

(2R)-N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida

(2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida foi convertida ao composto do título seguindo o procedimento geral delineado para (+/-)-4-[4-(1-Benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida no Exemplo 33, Etapa B. O composto do título foi obtido como um sólido branco pérola (63,7 mg, 74 %). LC-MS m/z 432,5 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO_d₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,09 - 2,25 (m, 1 H) 2,34 - 2,47 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,70 - 3,82 (m, 1 H) 4,04 - 4,19 (m, 1 H) 6,68 - 6,73 (m, 1 H) 6,78 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 7,22 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 8,12 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,17 (s, 2 H) 11,15 (s 1, 1 H).

Exemplo 41

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



Etapa

A)

(2R)-4-[4-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

Pd EnCat™ (200 mg, 0,06 mmol) foi adicionado a uma mistura de carbonato de potássio (250 mg, 1,81 mmol), ácido (4-fluorofenil)borônico (84 mg, 0,602 mmol), e (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2 B, (300 mg, 0,602 mmol) em dioxano:água (5,5 ml, mistura 10:1) num balão de fundo redondo de 25 ml. O balão foi aquecido durante a noite a 80 °C. A reação foi arrefecida até a temperatura ambiental e filtrada através de celite e lavada com acetato de etilo (20 ml). O material bruto foi concentrado, e purificado por meio de cromatografia em sílica gel (gradiente: 100:0 diclorometano:metanol a 95:5 diclorometano:metanol) para proporcionar composto do título como um óleo espumoso viscoso. Rendimento: 257 mg, 91,5 %. MS (APCI) m/z 467,6 (M+H) ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,54- 1,65 (m, 3 H) 1,68 (d, J = 2,34 Hz, 3 H) 1,71 - 1,99 (m, 3 H) 2,32-2,44 (m, 1 H) 2,44-2,57 (m, 1 H) 3,18 (d, J = 2,93 Hz, 3 H) 3,54 - 3,66 (m, 1 H) 3,97 - 4,10 (m, 1 H) 4,11 -4,25 (m, 1 H) 4,25-4,38 (m, 1 H) 5,16 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 6,48 (dd, J = 6,93, 1,27 Hz, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 7,12 (t, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,39 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 7,47 - 7,57 (m, 2 H) 12,15 (d, J = 7,42 Hz, 1 H)

Etapa

B)

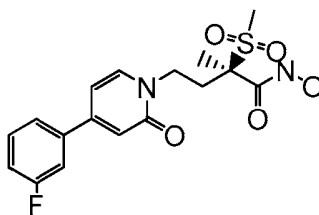
(2R)-4-[4-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

Uma solução de HCl aquoso a 1,0 M (2,76 ml) foi adicionada lentamente a uma solução de (2R)-4-[4-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-1

(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (257 mg, 0,55 mmol) em 2-propanol (15 ml) em temperatura ambiente. A reação foi deixada a agitar em temperatura ambiente durante a noite. Após 18 horas, a reação foi concentrada para proporcionar um sólido castanho. O material bruto foi triturado em acetato de etilo (50 ml) durante 1 hora; o sólido foi colhido via filtração e lavado com hexanos (20 ml). O sólido foi deixado para secar no filtro sob alto vácuo para proporcionar um sólido branco pérola. Rendimento de 153 mg, 73 %. MS (APCI) m/z 383,6 (M+H), 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H) 2,08-2,19 (m, 1 H) 2,34-2,44 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,64-3,80 (m, 1 H) 4,04 - 4,13 (m, 1 H) 6,62 (dd, J = 7,02, 2,15 Hz, 1 H) 6,67 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 7,20-7,41 (m, 2 H) 7,64 - 7,84 (m, 3 H) 11,12 (s 1, 1 H)

Exemplo 42

(2R)-4-[4-(3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapa

A)

(2R)-4-[4-(3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

O composto do título foi produzido seguindo o método geral do Exemplo 41, Etapa A, usando ácido (3-fluorofenil)borônico (84 mg, 0,602 mmol). O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel (solvente de eluição: acetato

de etilo) para proporcionar composto do título como um óleo espumoso viscoso. Rendimento: 125 mg, 44,5 %. MS (APCI) m/z 489,6 (M+Na) ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,54 - 1,65 (m, 3 H) 1,67 - 1,71 (m, 3 H) 1,71 - 1,97 (m, 3 H) 2,32 - 2,44 (m, 1 H) 2,45-2,58 (m, 1 H) 3,19 (d, J = 3,32 Hz, 3 H) 3,53-3,70 (m, 1 H) 3,98-4,07 (m, 1 H) 4,12 - 4,25 (m, 1 H) 4,27 - 4,40 (m, 1 H) 5,11 - 5,21 (m, 1 H) 6,49 (dd, J = 6,83, 1,76 Hz, 1 H) 6,79 (s, 1 H) 7,08 - 7,16 (m, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 12,10 (d, J = 6,05 Hz, 1 H)

Etapa

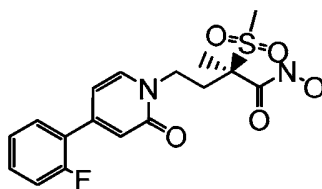
B)

(2R)-4-[4-(3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

O composto do título foi produzido usando a metodologia geral do Exemplo 41, Etapa B o que propicia um sólido branco pérola. Rendimento de 55 mg, 54 %. MS (APCI) m/z 383,5 (M+H). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H) 2,14 (td, J = 12,05, 5,17 Hz, 1 H) 2,40 (td, J = 12,24, 4,78 Hz, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,73 (td, J = 11,95, 4,78 Hz, 1 H) 4,02 - 4,14 (m, 1 H) 4,17-4,42 (m, 1 H) 6,65 (dd, J = 7,12, 2,05 Hz, 1 H) 6,74 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 7,21 -7,33 (m, 1 H) 7,43 - 7,63 (m, 3 H) 7,75 (d, J = 7,22 Hz, 1 H) 11,11 (s 1, 1 H)

Exemplo 43

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



Etapa

A)

(2R)-4-[4-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2- iloxi) butanamida

O composto do título foi produzido seguindo o método geral do Exemplo 41, Etapa A, usando ácido (2-fluorofenil)borónico

(84 mg, 0,602 mmol). O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel (solvente de eluição: acetato de etilo) para proporcionar composto do título como um óleo espumoso viscoso. Rendimento: 180 mg, 64,1 %. MS (APCI) m/z 489,6 (M+Na) ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,49 - 1,66 (m, 3 H) 1,69 (d, J = 2,34 Hz, 3 H) 1,71 - 1,97 (m, 3 H) 2,28 - 2,45 (m, 1 H) 2,45 - 2,59 (m, 1 H) 3,19 (d, J = 2,93 Hz, 3 H) 3,54 - 3,70 (m, 1 H) 3,92 - 4,07 (m, 1 H) 4,12 - 4,24 (m, 1 H) 4,28 - 4,39 (m, 1 H) 5,10 - 5,21 (m, 1 H) 6,50 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 6,79 (s, 1 H) 7,10 - 7,17 (m, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,34 - 7,43 (m, 3 H) 12,15 (d, J = 7,42 Hz, 1 H)

Etapas

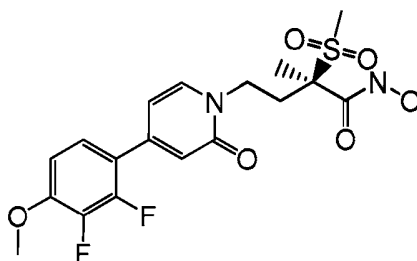
B)

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

O composto do título foi produzido usando a metodologia geral do Exemplo 41, Etapa B o que propicia um sólido branco pérola. Rendimento de 71 mg, 48 %. MS (APCI) m/z 383,5 (M+H). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H) 2,05 - 2,21 (m, 1 H) 2,35 - 2,45 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,73 (td, J = 12,15, 4,59 Hz, 1 H) 4,10 (td, J = 11,90, 5,07 Hz, 1 H) 4,16 - 4,34 (m, 1 H) 6,46 (dt, J = 6,98, 1,88 Hz, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 7,23 - 7,36 (m, 2 H) 7,42 - 7,52 (m, 1 H) 7,56 (td, J = 7,90, 1,56 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 11,10 (s, 1 H)

Exemplo 44

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



Etapas

A)

(2R)-4-[4-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-

piran-2-iloxi) butanamida

O composto do título foi produzido seguindo o método geral do Exemplo 41, Etapa A, usando ácido (2,3-difluoro-4-metoxifenil)borónico (113 mg, 0,602 mmol. O material bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel (solvente de eluição: acetato de etilo) para proporcionar composto do título como um óleo espumoso viscoso. Rendimento: 132 mg, 42,6 %. MS (APCI) m/z 515,5 (M+H)¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,54-1,66 (m, 3 H) 1,68 (d, J = 2,34 Hz, 3 H) 1,71 -1,97 (m, 3 H) 2,30 - 2,44 (m, 1 H) 2,45 - 2,58 (m, 1 H) 3,18 (d, J = 3,12 Hz, 3 H) 3,54 - 3,68 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 3,99 - 4,08 (m, 1 H) 4,11 - 4,23 (m, 1 H) 4,26 - 4,40 (m, 1 H) 5,10 - 5,21 (m, 1 H) 6,42 - 6,53 (m, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,77 - 6,86 (m, 1 H) 7,05 - 7,17 (m, 1 H) 7,37 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 12,10 (d, J = 7,61 Hz, 1 H)

Etapa

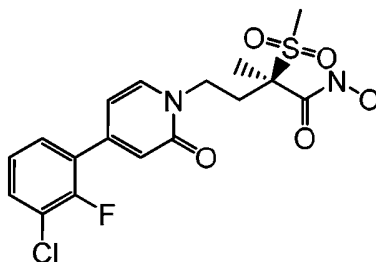
B)

(2R)-4-[4-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

Uma solução de HCl aquoso a 1,0 M (2,76 ml) foi adicionada lentamente a uma solução de (2R)-4-[4-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (132 mg, 0,26 mmol) em 1,4-dioxano (15 ml) em temperatura ambiente. A reação foi deixada a agitar em temperatura ambiente durante a noite. Após 18 horas, a reação foi concentrada a 25 % do volume original, resultando num precipitado branco. O precipitado foi filtrado via funil de Buchner e lavado com hexanos (20 ml) para proporcionar um sólido branco. Rendimento de 45 mg, 41 %. MS (APCI) m/z 431,1 (M+H)¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H) 2,14 (td, J = 12,20, 4,88 Hz, 1 H) 2,35-2,45 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,72 (td, J = 12,05, 4,78 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,09 (td, J = 11,90, 5,27 Hz, 1 H) 6,46 (dt, J = 7,02, 1,85 Hz, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 7,03 - 7,17 (m, 1 H) 7,37 (td, J = 8,63, 2,24 Hz, 1 H) 7,72 (d, J = 7,22 Hz, 1 H) 9,22 (s, 1 H) 11,10 (s, 1 H)

Exemplo 45

(2R)-4-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapa

A)

(2R)-4-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

O composto do título foi produzido seguindo o método geral do Exemplo 41, Etapa A, usando ácido (3-cloro-2-fluorofenil)borônico (105 mg, 0,602 mmol). O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel (solvente de eluição: acetato de etilo) para proporcionar composto do título como um óleo espumoso viscoso. Rendimento: 137 mg, 45,4 %. MS (APCI (tipo)) m/z 523,5 (M+Na). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,55 - 1,66 (m, 3 H) 1,70 (d, J = 2,34 Hz, 3 H) 1,73 - 1,98 (m, 3 H) 2,33-2,45 (m, 1 H) 2,47 - 2,63 (m, 1 H) 3,20 (d, J = 3,71 Hz, 3 H) 3,55 - 3,72 (m, 1 H) 3,99 - 4,11 (m, 1 H) 4,12 - 4,25 (m, 1 H) 4,30 - 4,41 (m, 1 H) 5,11 - 5,23 (m, 1 H) 6,45 - 6,51 (m, 1 H) 6,78 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 7,13 - 7,20 (m, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 1 H) 7,40 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 7,43 - 7,50 (m, 1 H) 12,04 (d, J = 4,29 Hz, 1 H)

Etapa

B)

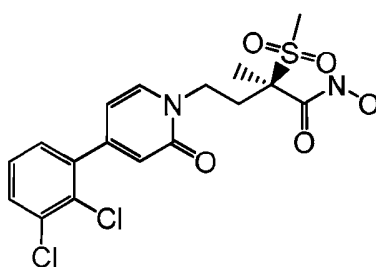
(2R)-4-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

O composto do título foi produzido usando a metodologia geral do Exemplo 44, Etapa B. Rendimento de 64 mg, 56 %. MS (APCI) m/z 417,5 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H) 2,14 (td, J = 12,05, 4,98 Hz, 1 H) 2,33-2,45 (m, 1 H)

3,08 (s, 3 H) 3,74 (td, $J = 11,71, 4,68$ Hz, 1 H) 4,10 (td, $J = 11,85, 4,98$ Hz, 1 H) 6,47 (d, $J = 7,22$ Hz, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 7,31 (t, $J = 7,81$ Hz, 1 H) 7,52 (t, $J = 6,93$ Hz, 1 H) 7,66 (d, $J = 14,83$ Hz, 1 H) 7,75 (d, $J = 6,83$ Hz, 1 H) 9,22 (s 1, 1 H) 11,09 (s, 1 H)

Exemplo 46

(2R)-4-[4-(2,3-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapa

A)

(2R)-4-[4-(2,3-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

O composto do título foi produzido seguindo o método geral do Exemplo 41, Etapa A, usando ácido (2,3-diclorofenil)borônico (115 mg, 0,602 mmol). O material bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel (solvente de eluição: acetato de etilo) para proporcionar composto do título como um óleo espumoso viscoso. Rendimento: 142 mg, 45,6 %. MS (APCI (tipo)) m/z 539,5 (M+Na). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 1,53- 1,67 (m, 3 H) 1,68- 1,73 (m, 3 H) 1,73- 1,98 (m, 3 H) 2,36 - 2,48 (m, 1 H) 2,48 - 2,61 (m, 1 H) 3,20 (d, $J = 4,49$ Hz, 3 H) 3,57 - 3,73 (m, 1 H) 3,96 - 4,09 (m, 1 H) 4,12 - 4,25 (m, 1 H) 4,27-4,49 (m, 1 H) 5,03 - 5,32 (m, 1 H) 6,21 -6,42 (m, 1 H) 6,62 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H) 7,00 - 7,19 (m, 1 H) 7,21 - 7,29 (m, 1 H) 7,38 (d, $J = 7,02$ Hz, 1 H) 7,51 (dd, $J = 8,00, 1,56$ Hz, 1 H) 12,03 (s, 1 H)

Etapa

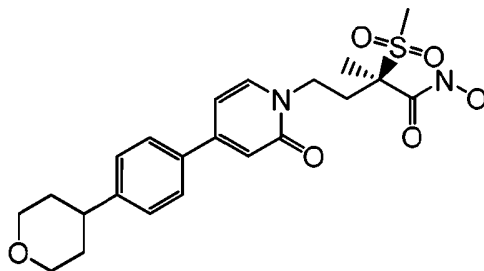
B)

(2R)-4-[4-(2,3-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

O composto do título foi produzido usando a metodologia geral do Exemplo 44, Etapa B. Rendimento de 30 mg, 25 %. MS (APCI) m/z 433,4 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-dg) δ ppm 1,55 (s, 3 H) 2,10-2,21 (m, 1 H) 2,31-2,42 (m, 1 H) 3,08 (s, 3H) 3,74 (td, J = 12,00, 4,88 Hz, 1 H) 4,10 (td, J = 11,85, 4,78 Hz, 1 H) 6,34 (dd, J = 7,02, 1,95 Hz, 1 H) 6,40 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 7,33-7,39 (m, 1 H) 7,40 - 7,48 (m, 1 H) 7,69 (dd, J = 7,90, 1,66 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 7,02 Hz, 1 H) 9,22 (s, 1 H) 11,09(s, 1 H)

Exemplo 47

(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida



Etapa

A)

4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]tetrahidro-2H-pirano

A uma solução de 4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-pirano (250 mg, 1,04 mmol) em dioxano (7 ml) foi adicionado 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (290 mg, 1,14 mmol) e acetato de potássio (210 mg, 2,07 mmol), seguido de PdCl₂(dppf) (80,1 mg, 0,104 mmol, 10 mol%). A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante a noite. A reação foi arrefecida até a temperatura ambiente em seguida adicionou-se 5 ml de água e 10 ml de acetato de etilo. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (10 ml X 3) e os orgânicos combinados foram secos com sulfato de sódio, filtrados e

concentrados. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel (Gradiente: 0 % a 100 % de acetato de etilo em heptano) para dar o composto do título como um sólido (33,8 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,29 (s, 1 H) 1,28 (s, 11 H) 1,64 (s l, 4 H) 2,77 (s l, 1 h) 3,42 (s l, 2 H) 3,92 (s l, 2 H) 7,26 (d, $J = 8,01$ Hz, 2 H) 7,61 (d, $J = 8,20$ Hz, 2 H).

Etapas

B)

(2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]piridin-1(2H)-yl}-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

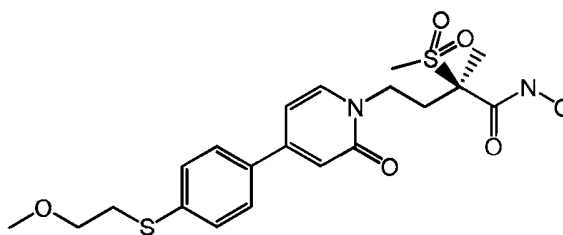
A um balão de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]tetrahydro-2H-pirano (98,3 mg, 0,341 mmol) e (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2B, (170 mg, 0,341 mmol) foi adicionado Pd(II)Encat (113 mg, 0,034 mmol, 10 mol%) seguido de dioxano (5,0 ml) e carbonato de potássio a 2,0 M (0,511 ml). A mistura de reação foi agitada durante a noite a 80 °C. A mistura de reação foi arrefecida e deitada em celite. A solução filtrada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel (Gradiente: 0 % a 100 % de acetato de etilo em heptano) para dar o composto do título como um vidro (82 mg, 45 %). LCMS m/z 533,0 ($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, $\text{METANOL}-d_4$) δ ppm 1,61 (s l, 2 H) 1,73 (d, $J = 7,23$ Hz, 3 H) 1,75- 1,89 (m, 1 H) 1,75- 1,89 (m, 6 H) 2,40 (dddd, $J = 13,35, 10,86, 7,91, 5,18$ Hz, 1 H) 2,54 -2,68 (m, 1 H) 2,82 - 2,93 (m, 1 H) 3,10 - 3,15 (m, 3 H) 3,54 - 3,64 (m, 3 H) 3,91 -4,02 (m, 1 H) 4,02 - 4,07 (m, 2 H) 4,14 - 4,24 (m, 1 H) 4,24 - 4,36 (m, 1 H) 5,05 (d, $J = 2,34$ Hz, 1 H) 6,74 - 6,81 (m, 2 H) 7,39 (m, $J = 8,40$ Hz, 2 H) 7,65 (m, $J = 8,20$ Hz, 2 H) 7,71 (dd, $J = 6,74, 5,76$ Hz, 1 H) 7,71 (dd, $J = 6,74, 5,76$ Hz, 1 H).

Etapa C)
(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(tetra-
hidro-2H-piran-4-il)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida

A uma solução de
 (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(tetrahidro-2H-
 -piran-4-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-N-(tetrahidro-2H-piran-
 2-iloxi) butanamida (82 mg, 0,15 mmol) em 2-propanol (1,5 ml)
 foi adicionado 1,0 N ácido clorídrico (0,77 ml). A solução foi
 agitada durante 1 h. A reação foi concentrada, o resíduo foi
 triturado com 2-propanol como uma suspensão branca a 50° C
 durante 30 minutos. Um sólido branco foi colhido por meio de
 filtração (75 %). LCMS m/z 449,0 (M + 1). ¹H RMN (400 MHz,
 DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 1,65- 1,74 (m, 4 H) 2,11 -2,21 (m,
 1 H) 2,37- 2,47 (m, 1 H) 2,83 (tt, J = 10,40, 5,42 Hz, 1 H) 3,11
 (s, 3 H) 3,39 - 3,49 (m, 2 H) 3,74 (td, J = 12,01, 4,69 Hz, 1
 H) 3,92 - 3,99 (m, 2 H) 4,11 (td, J = 11,91, 5,08 Hz, 1 H) 6,65
 (dd, J = 7,03, 2,15 Hz, 1 H) 6,69 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 7,37
 (m, 2 H) 7,67 (m, 2 H) 7,74 (d, J = 7,23 Hz, 1 H) 9,27 (s 1,
 1 H) 11,19 (s, 1 H).

Exemplo 48

(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(2-metoxietil)tio]fenil}-2-oxopirid
in-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapa A)
2-{4-[(2-Metoxietil)tio]fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dio
xaborolano

O composto do título foi produzido seguindo a metodologia
 geral do Exemplo 47, Etapa A, usando 1-bromo-
 4-[(2-metoxietil)tio]benzeno (250 mg, 1,01 mmol) no lugar de
 4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-pirano. O composto do título

foi obtido como um óleo (67,5 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,28 (s, 12 H) 3,18 (t, $J = 6,45$ Hz, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,52 (t, $J = 6,45$ Hz, 2 H) 7,31 (d, $J = 8,40$ Hz, 2 H) 7,31 (d, $J = 4,88$ Hz, 1 H) 7,58 (d, $J = 8,40$ Hz, 2 H)

Etapa

B)

(2R)-4-[4-{4-[(2-metoxietil)tio]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

O composto do título foi produzido seguindo a metodologia geral do Exemplo 47, Etapa B, dando o composto do título como um sólido (66,8 %). LCMS m/z 539,0 ($M + 1$).

Etapa

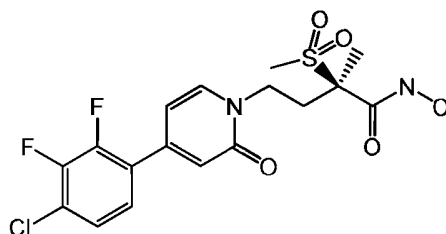
C)

(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(2-metoxietil)tio]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

O composto do título foi produzido seguindo a metodologia geral do Exemplo 47, Etapa C, produzindo um sólido branco que foi colhido por meio de filtração (64 %). LCMS m/z 455,0 ($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,16 (ddd, $J = 12,65, 6,20, 5,96$ Hz, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,22 (t, $J = 6,45$ Hz, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 3,54 (t, $J = 6,45$ Hz, 2 H) 3,74 (td, $J = 12,01, 5,08$ Hz, 1 H) 4,11 (td, $J = 11,91, 5,08$ Hz, 1 H) 6,67 (dd, $J = 7,13, 2,05$ Hz, 1 H) 6,71 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H) 7,41 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H) 7,68 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H) 7,76 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H)

Exemplo 49A

(2R)-4-[4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapa

A:

2-(4-Cloro-2,3-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2

-dioxaborolano

A uma solução de 1-bromo-4-cloro-2,3-difluorobenzeno (720 mg, 3,17 mmol) em tetrahidrofurano (10 ml) foi adicionado cloreto de *i*-propilmagnésio (1,90 ml, 3,80 mmol) a 0° C. A mistura de reação foi agitada a 0 ° C durante 1 h. Então 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolano (0,98 ml, 4,75 mmol) em tetrahidrofurano (5,0 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi deixada a aquecer até temperatura ambiente e agitada a TA durante 1 h. A mistura foi usada diretamente na seguinte etapa.

Etapa B: Ácido
(2R)-4-[4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il
)-2-metil-2-(metilsulfonyl) butanoico

Na solução de THF de 2-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (771 mg, 2,81 mmol) foi adicionado K₃PO₄ a 1,0 M (7,02 ml), etilo (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl) butanoato (1000 mg, 2,34 mmol) e Pd(II)dppf.DCM (90 mg, 0,117 mmol, 5 mol %). A mistura de reação foi agitada durante 1 h a 65 ° C. À mistura de reação foi então adicionada uma solução de LiOH (168 mg, 7,02 mmol) em água (7,5 ml). A mistura de reação foi agitada durante 45 min a 55 ° C. A mistura de reação foi tratada com NaOH a 1 N (4 ml) e a camada aquosa foi separada e ajustada a um pH de 2 com HCl a 3 N. Um precipitado formou-se e foi colhido por meio de filtração e lavado com EtOAc para dar o composto do título como um sólido branco pérola (0,88 g, 89,6 %) LCMS *m/z* 420,0 (M + 1). ¹H RMN ppm 1,58 (s, 3 H) 2,20 (ddd, J = 13,12, 10,68, 4,88 Hz, 1 H) 2,40 - 2,48 (m, 1 H) 3,17 (s, 3 H) 3,95 (ddd, J = 12,54, 10,88, 5,66 Hz, 1 H) 4,10 (ddd, J = 12,63, 10,78, 4,88 Hz, 1 H) 6,47 (dt, J = 7,02, 1,85 Hz, 1 H) 6,58-6,61 (m, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 1 H) 7,52 - 7,58 (m, 1 H) 7,81 (d, J = 7,02 Hz, 1 H).

Etapa C:
(2R)-4-[4-(4-Cloro-2,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

A uma suspensão de ácido (2R)-4-[4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoico (4500 mg, 10,7 mmol) em Me-THF (450 ml) foi adicionado N-metil morfolina (1,80 ml, 16,1 mmol) e 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (2520 mg, 13,9 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. À mistura foi adicionada O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (1630 mg, 13,9 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi lavada com água e passada através de almofada de sulfato de sódio, celite e sílica gel. A almofada foi lavada com acetato de etilo. A solução orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título como um sólido em rendimento quantitativo. LCMS m/z 519,0 ($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- Cf_6) δ ppm 1,48- 1,57 (m, 3 H) 1,59 (d, $J = 3,90$ Hz, 3 H) 1,64- 1,74 (m, 3 H) 2,15-2,26 (m, 1 H) 2,39 - 2,49 (m, 1 H) 3,10 (d, $J = 6,44$ Hz, 3 H) 3,46 - 3,58 (m, 1 H) 3,70 - 3,83 (m, 1 H) 4,03 (d, $J = 7,02$ Hz, 1 H) 4,07 - 4,21 (m, 1 H) 4,95 - 5,01 (m, 1 H) 6,48 - 6,53 (m, 1 H) 6,61 - 6,64 (m, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 1 H) 7,51 - 7,59 (m, 1 H) 7,79 (dd, $J = 10,83, 7,12$ Hz, 1 H), H-N não foi observado. ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) ppm -138,09 (dd, $J = 22,56, 7,52$ Hz) -139,10 (dd, $J = 22,56, 7,52$ Hz)

Etapa D:
(2R)-4-[4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

A uma mistura heterogênea de (2R)-4-[4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)

butanamida (14500 mg, 26,94 mmol) em Etanol (50 ml) e água (100 ml) foi adicionada uma solução de PPTS (p-toluenossulfonato de piridínio) (7090 mg, 27,9 mmol). A mistura foi agitada durante a noite a 70 ° C e um sólido foi formado. O sólido foi colhido via filtração e seco para fornecer o composto do título como um sólido branco (5,7 g, 46,9 %). O filtrado foi concentrado à metade do volume e mais produto desejado foi formado e foi colhido via filtração para proporcionar composto do título adicional (3,3 g, 27,1 %). LCMS m/z 435,0 ($M + 1$). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,55 (s, 3 H) 2,06 - 2,20 (m, 1 H) 2,36 - 2,45 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,67 - 3,81 (m, 1 H) 4,10 (ddd, $J = 12,20, 11,32, 4,78$ Hz, 1 H) 6,47 (dt, $J = 7,17, 1,98$ Hz, 1 H) 6,57 - 6,62 (m, 1 H) 7,39 - 7,47 (m, 1 H) 7,49- 7,57 (m, 1 H) 7,77 (d, $J = 7,22$ Hz, 1 H) 9,23 (s 1, 1 H) 11,08 (s, 1 H) ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -138,08 (dd, $J = 22,56, 7,52$ Hz) -139,09 (dd, $J = 22,56, 7,52$ Hz).

Exemplo 49B

Preparação alternativa de
(2R)-4-[4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il
)-N-hidroxi-2-metil-2-(metil- sulfonil) butanamida

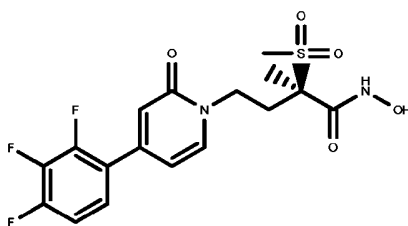
O composto do título foi feito via um procedimento sequencial compreendido de borilação, acoplamento de Suzuki e remoção de THP. Este método de vaso reacional único poderia prontamente ser aplicado a outros compostos da invenção.

A uma solução de THF de brometo de 4-cloro-2,3-difluorofenilo (1,0 mmol, 227 mg em 3 ml) a 0 °C foi adicionado 1,1 eq. de $i\text{-PrMgBr}$ (2,0 M em THF, 0,55 ml) lentamente ao longo de 5 min. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 30 min. À mistura de reação foi adicionado 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,1 mmol, 204 mg) sob N_2 . A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 5 min e em seguida a TA durante 30 min. A LCMS indicou que todo material de partida de brometo foi consumido. Num balão separado foi adicionado (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfo

nil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (T6), que pode ser produzida como na Preparação 2 B, (1,0 mmol, 500 mg), K_2CO_3 (3,0 mmol, 420 mg), 3 ml de DMF e 0,3 ml de água. A mistura rxn de boronato foi então adicionada neste balão. A mistura foi desoxigenada por meio de borbulhamento de N_2 através de durante 10 min. Pd EnCat™ (0,15 equiv., 0,15 mmol, 460 mg) foi adicionado e borbulhado com N_2 durante mais 5 min. A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 16 h sob N_2 e virada num sólido seco preto. A LCMS indicou o acoplamento de 54 % do produto, m/z 519,3 (M+1), 435,2 (M+1-THP) e 25 % do produto sem THP m/z 435,2 (M+1). À mistura foi adicionado 8 ml de DCM e 12 ml de ácido trifluoroacético. A mistura agitada a TA durante 1 h. A LCMS indicou desproteção completa de THP. A mistura foi concentrada no rotavap. O resíduo foi tratado com 6 ml de DMSO, carregado numa pré-coluna C18 de 5 g, e purificado usando uma coluna C18 de 25 g com 0 a 80 % de ACN em água com ácido fórmico a 0,1 % numa taxa de fluxo de 25 ml/min em 50 CV. As frações combinadas forneceram um sólido branco pérola, 257 mg (59 %).

Exemplo 50

(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(2,3,4-trifluorofenil)piridin-1(2H)-il]butanamida

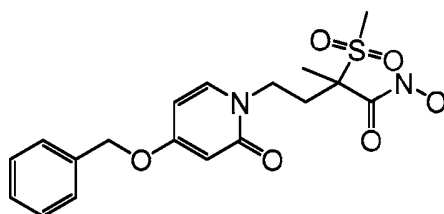


O composto do título foi produzido seguindo a metodologia geral do Exemplo 21, Etapa A até C usando ácido 2,3,4-trifluorofenilborónico ao invés de ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)borónico com rendimentos comparáveis. MS (LCMS) m/z 419,0 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 2,09 - 2,18 (m, 1 H) 2,37 - 2,45 (m, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 3,68 - 3,78 (m, 1 H) 4,04 - 4,14 (m, 1 H) 6,43 - 6,48 (m, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 7,36 - 7,49 (m, 2 H) 7,76

(d, $J = 7,08$ Hz, 1 H) 9,21 (s 1, 1 H) 11,08 (s, 1 H).

Exemplo 51

4-[4-(Benziloxil-2-oxopiridin-1(2H)il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapa

A)

4-[4-(Benziloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato

A uma solução de 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo (345 mg, 1,20 mmol) e 4-(benziloxi)piridin-2-ol (201 mg, 1,00 mmol) em tetrahidrofurano (10 ml) foi adicionado carbonato de cézio (652 mg, 2,00) em temperatura ambiental. A mistura resultante foi agitada a 50 °C durante a noite. A mistura foi deixada que se arrefecesse até a temperatura ambiental e filtrada através de uma almofada de celite. A almofada foi lavada com acetato de etilo; os filtrados foram combinados e concentrados a um resíduo bruto. O material foi purificado via filtração através de uma almofada de sílica gel e eluído com heptanos/acetato de etilo. As frações desejadas foram isoladas e o solvente removido via evaporação giratória o que propicia 4-[4-(benziloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo como um sólido branco. 302,2 mg. ^1H RMN (CD_3OD) 7,47, (1H, d), 7,41-7,29 (5H, m), 6,15-6,13, (1H, dd), 5,96 (1H, d), 5,07 (2H, s), 4,20-4,12 (2H, m), 4,00-3,93 (1 H, m), 3,47 (1 H, q), 3,21 (3H, s), 2,60-2,53 (1 H, m), 2,32-2,25 (1 H, M), 3,20 (3H, s), 1,26 (3H, t) ppm.

Etapa B) Ácido
4-[4-(benziloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsul
fonil) butanoico

A uma solução de etil
 4-[4-(benziloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsul
 fonil) butanoato de etilo (740 mg, 1,82 mmol) em
 tetrahidrofurano/metanol/água (4:1:1, 18,2 ml) foi adicionado
 monohidrato de hidróxido de lítio (152 mg, 3,63 mmol). A mistura
 foi agitada em temperatura ambiental durante a noite. A mistura
 foi diluída com HCl aquoso (1 N em água) e extraída com éter
 2x. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água,
 secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados até a
 secura para proporcionar ácido
 4-[4-(benziloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsul
 fonil) butanoico como um sólido. 674,9 mg.

LCMS: (M+1) 380

Etapa C)
4-[4-(Benziloxil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsul
fonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

A uma solução de ácido
 4-[4-(benziloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsul
 fonil) butanoico (670 mg, 1,77 mmol) em cloreto de metileno (18
 ml) em temperatura ambiental foi adicionado cloridrato de 1
 , (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (474 mg, 2,47
 mmol), monohidrato de 1-hidroxi benzotriazol (487 mg, 3,18
 mmol), trietilamina (443 uL, 3,18 mmol) e
 O-tetrahydro-2H-piran-2-il-hidroxilamina (310 mg, 2,65 mmol).
 A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiental
 durante a noite. A mistura foi diluída com cloreto de metileno
 e água. As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída
 com cloreto de metileno duas vezes. Os extratos orgânicos foram
 combinados e secos em sulfato de magnésio, filtrados e
 concentrados a um resíduo bruto. O resíduo bruto foi purificado
 via cromatografia em sílica gel eluindo com cloreto de metileno
 e metanol. As frações que contêm o produto desejado foram

combinadas e concentradas para proporcionar 4-[4-(benziloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida como um óleo. 536,3 mg

LCMS: (M-1) 477,3

Etapa

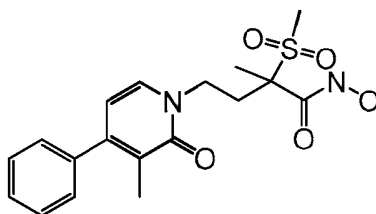
D)

4-[4-(Benziloxil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

4-[4-(Benziloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (536,3 mg, 1,12 mmol) foi dissolvido em cloreto de metileno (5 ml) em temperatura ambiental. A esta solução foi adicionado HCl (4 M em 1,4-dioxano, 8,41 ml, 30 mmol) e a suspensão foi agitada a TA durante 15 minutos. Metanol (1 ml) foi adicionado seguido de sílica gel e a mistura foi concentrada até a secura. O material bruto purificado via cromatografia em sílica gel eluindo com cloreto de metileno/metanol para proporcionar composto do título como um sólido 117,8 mg. LCMS: (M+1) 395,3 ¹H RMN (CD₃OD) 7,51 (1 H, d, J = 7,62 Hz), 7,42-7,32 (5H, m), 6,18 (1 H, dd, J = 7,42, J = 2,73), 5,09 (2H, s), 4,21-4,13 (1 H, m), 3,85-3,77 (1 H, m), 3,08 (3H, s), 2,53-2,45 (1 H, m), 2,32-2,25 (1 H, m), 1,65 (3H, s) ppm.

Exemplo 52

N-Hidroxi-2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapa A) 4-iodo-3-metilpiridin-2(1H)-ona

A uma solução de 2-fluoro-4-iodo-3-metilpiridina (1,68 g, 7,09 mmol) em 1,4-dioxano/água (1:1, 5,2 ml) foi adicionado HCl concentrado (5,5 ml). A solução clara resultante foi aquecida

até 100° C. Após 1 h, a mistura de reação foi deixada que se arrefecesse até a temperatura ambiental e foi agitada durante a noite, durante cujo tempo um precipitado foi formado. A mistura foi filtrada e seca a um peso constante para proporcionar 4-iodo-3-metilpiridin-2(1 H)-ona como um sólido amarelo 1,47 g.

Etapa

B)

4-(4-iodo-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato

A uma solução de 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo (2,08 g, 7,25 mmol) e 4-iodo-3-metilpiridin-2(1 H)-ona (1,42 g, 6,04 mmol) em tetrahidrofurano (60,4 ml) foi adicionado carbonato de cézio (4,06 g, 12,1) em temperatura ambiental. A mistura resultante foi agitada a 50 °C durante a noite. A mistura foi deixada que se arrefecesse até a temperatura ambiental e filtrada através de uma almofada de celite. A almofada foi lavada com acetato de etilo e o filtrado foi concentrado a um resíduo bruto. O material foi purificado via filtração através de uma almofada de sílica gel, eluindo com heptanos/acetato de etilo. As frações desejadas foram isoladas, o solvente removido via evaporação giratória o que propicia 4-(4-iodo-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo como um óleo. 1,97 g

LCMS: (M+1) 442

Etapa

C)

2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilPiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo

Água (1 ml) foi adicionada a uma suspensão de carbonato de potássio (392 mg, 2,84 mg), ácido fenilborónico (76,1 mg, 0,624 mmol), e 4-(4-iodo-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo (250 mg, 0,567 mmol) em 1,4-dioxano (5 ml) em temperatura ambiental. A esta mistura foi adicionado Pd EnCat™ (154 mg, 0,06 mmol) e a mistura foi agitada a 80 °C

durante a noite. A mistura foi arrefecida até a temperatura ambiental, filtrada, diluída com acetato de etilo e lavada com água. Ao extrato orgânico foi adicionada sílica gel e a mistura foi concentrada até a secura. O material foi purificado via cromatografia em sílica gel eluindo com acetato de etilo/heptanos para proporcionar 2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo como um óleo. 118,3 mg LCMS: (M+1) 392,3

Etapa D) Ácido
2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil) butanoico

A uma solução de 2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo (118,3 mg, 0,313 mmol) em tetrahydrofurano/metanol/água (4:1:1, 3,13 ml) foi adicionado monohidrato de hidróxido de lítio (26,3 mg, 0,626 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiental durante a noite. A mistura foi diluída com HCl aquoso (1 N em água) e extraída com acetato de etilo 2x. Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados até a secura para proporcionar ácido 2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil) butanoico como um sólido. 109,4 mg.

LCMS: (M+1) 364,3

Etapa E) Ácido
2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

A uma solução de ácido 2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil) butanoico (109,4 mg, 0,301 mmol) em cloreto de metileno (3 ml) em temperatura ambiental foi adicionado cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil- carbodiimida (80,7 mg, 0,421 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (83 mg, 0,542 mmol), trietil amina (75 uL, 0,542 mmol) e

O-tetrahidro-2H-piran-2-il-hidroxilamina (53 mg, 0,452 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiental durante a noite. A mistura foi diluída com cloreto de metileno e lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso sat., HCl aquoso (1 N) e água. Os extratos orgânicos foram secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados a um resíduo bruto. O resíduo bruto foi purificado via cromatografia em sílica gel eluindo com cloreto de metileno e metanol. As frações que contêm o produto desejado foram combinadas e concentradas para proporcionar

2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida como um sólido. 137,3 mg

LCMS: (M-1) 477,3

Etapa

F)

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

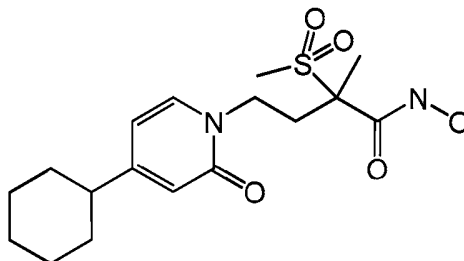
2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (137 mg, 0,296 mmol) foi dissolvida em cloreto de metileno (2 ml) em temperatura ambiental. A esta solução foi adicionado HCl (4 M em 1,4-dioxano, 2,22 ml, 8,88 mmol) e a suspensão foi agitada em temperatura ambiental durante 15 minutos. Metanol (1 ml) foi adicionado seguido de sílica gel e a mistura foi concentrada até a secura. O material bruto foi purificado via cromatografia em sílica gel eluindo com cloreto de metileno/metanol para proporcionar

N-hidroxi-2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil) butanamida como um sólido. 65,8 mg LCMS: (M+1) 379,3

¹H RMN (CD₃OD) 7,52 (1 H, d, J = 7,03 Hz), 7,47-7,38 (3H, m), 7,33-7,30 (2H, m), 6,32 (1H, d, J = 6,83), 4,34-4,27 (1H, m), 3,95-3,88 (1H, m), 3,10 (3H, s), 2,61-2,54 (1H, m), 2,41-2,34 (1H, m), 2,03 (3H, s), 1,70 (3H, s) ppm.

Exemplo 53

4-(4-Ciclohexil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida



Etapa

A)

4-(4-Ciclohexil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

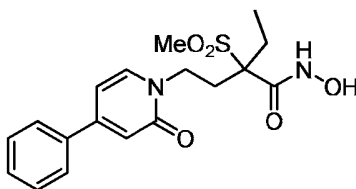
Uma solução de brometo de ciclohexilmagnésio (sol a 1,0 M em THF, 1,6 ml, 1,56 mmol) foi adicionada a uma suspensão de complexo de brometo de cobre (I) - DMS em 6 ml de THF a -78 °C sob N₂. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente até que uma solução de cor escura tenha sido observada (ca 15min) então re-arrefecida até -78 °C. Uma suspensão de 4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, que pode ser produzida como na Preparação 2A (249 mg, 0,5 mmol) em THF (6 ml) foi adicionada à mistura. A mistura resultante foi agitada a -78 °C durante 2 horas então aquecido até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com NH₄Cl sat. aq. (6 ml) e diluída com água (60 ml) e extraída com acetato de etilo (2x60 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com água 100 ml e salmoura 100 ml, e secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo para fornecer 300 mg de óleo bruto. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel (gradiente: 100:0 heptanos:acetato de etilo a 0:100 heptano:acetato de etilo) para proporcionar um óleo limpo (274 mg, 96 %) como uma mistura de material de partida não reagido e composto do título.

Etapa B)
4-(4-Ciclohexil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

Uma solução a 4,0 M de HCl em 1,4-dioxano (3,3 ml) foi adicionada lentamente a uma solução da 4-(4-ciclohexil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (220 mg, 0,14 mmol) em diclorometano (5 ml) seguido de metanol (1 ml) em temperatura ambiente. A reação foi concentrada a vácuo e o composto do título foi purificado usando cromatografia de fase reversa (Gradiente usado com modificador de ácido fórmico (0,05 %), 95:5 água: acetonitrilo a 5:95 água: acetonitrilo). Tempo de gradiente 6 minutos. Forneceu um sólido branco (105 mg, 58,6 %) MS (LC/MS) m/z 371,6 (M+1)

Exemplo 54

2-Etil-N-hidroxi-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanamida



Etapa A) 2-(Metilsulfonil) butanoato de etilo

Etil(metilsulfonil)acetato (0,79 ml, 5,8 mmol, 1,0 equiv) foi adicionado gota a gota via seringa a uma mistura de hidreto de sódio (0,25 g 60 % em óleo mineral, 6,1 mmol, 1,1 equiv) em DMF (20 ml) em temperatura ambiente. A mistura foi deixada a agitar durante 30 min, após cujo tempo 1-iodoetano (0,48 ml, 5,8 mmol, 1,0 equiv) foi adicionado. A reação foi deixada a agitar durante a noite. Uma solução de cloreto de amônio saturado (10 ml) e água (10 ml) foram adicionadas, e a mistura resultante foi extraída com dietil éter (1 x 25 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com água (1 x 10 ml), salmoura (1x5 ml), seca em sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob

pressão reduzida. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia flash (2:1 - 0:1 heptano/acetato de etilo) para proporcionar um sólido branco (0,29 g, 26 %). MS (LCMS) m/z 195,4 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,05 (t, J = 7,41 Hz, 3 H) 1,33 (t, J = 7,12 Hz, 3 H) 1,99 - 2,25 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,66 (dd, J = 10,54, 3,90 Hz, 1 H) 4,30 (q, J = 7,22 Hz, 2 H).

Etapa B) 4-bromo-2-etil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo

Hidreto de sódio (66 mg, 1,6 mmol, 1,05 equiv) foi adicionado a uma solução do 2-(metilsulfonil) butanoato de etilo (0,29 g, 1,5 mmol, 1,0 equiv) em DMF (5 ml) em temperatura ambiente. Após 30 min, 1,2-dibromopropano (0,42 g, 2,2 mmol, 1,5 equiv) foi adicionado, e a reação foi deixada a agitar durante a noite. Água (5 ml) foi adicionada, e a mistura resultante foi extraída com dietil éter (1 x 20 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura (1x5 ml), seca em sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em sílica gel (2:1 -1:1 heptano/acetato de etilo) para proporcionar um óleo incolor (0,17 g, 37 %). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,03 (t, J = 7,51 Hz, 3 H) 1,33 (t, J = 7,12 Hz, 3 H) 1,97-2,23 (m, 2 H) 2,54 (ddd, J = 14,63, 12,20, 5,17 Hz, 1 H) 2,76 (ddd, J = 14,63, 12,10, 4,68 Hz, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 3,50 - 3,61 (m, 1 H) 3,69 (ddd, J = 12,20, 9,76, 4,59 Hz, 1 H) 4,31 (q, J = 7,02 Hz, 2 H).

Etapa C)
2-Etil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanoato de etilo

Carbonato de cézio (0,71 g, 2,2 mmol, 4,0 equiv) foi adicionado a uma solução do 4-fenilpiridin-2-ol (0,10 g, 0,58 mmol, 1,05 equiv) e 4-bromo-2-etil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo (0,17g, 0,55 mmol, 1,0 equiv) em tetrahidrofuran (5 ml). A mistura resultante foi aquecida até 55 °C e deixada a agitar durante 3 dias. A reação foi diluída com acetato de etilo (20 ml), filtrada através de uma almofada

de Celite, e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em sílica gel (4:1 - 0:1 heptano/acetato de etilo) para proporcionar um óleo amarelo claro (43 mg, 20 %). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,15 (t, $J = 7,42$ Hz, 3 H) 1,33 (t, $J = 7,13$ Hz, 3 H) 2,07 - 2,19 (m, 1 H) 2,26-2,36 (m, 1 H) 2,44 (ddd, $J = 14,89, 11,18, 4,98$ Hz, 1 H) 2,59 - 2,71 (m, 1 H) 3,15 (s, 3 H) 4,19 - 4,37 (m, 4 H) 6,45 (dd, $J = 7,03, 1,56$ Hz, 1 H) 6,72 - 6,78 (m, 1 H) 7,38 - 7,48 (m, 4 H) 7,53 - 7,60 (m, 2 H).

Etapa	D)	<u>Ácido</u>
<u>2-etil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanoico</u>		

Hidróxido de potássio (37 mg, 0,66 mmol, 6,0 equiv) foi adicionado a uma solução de 2-etil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanoato de etilo (43 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv) em 2:2:1 tetrahidrofurano-metanol-água (2,5 ml) a 0 °C. A reação foi deixada a aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um resíduo húmido que foi diluído com água (5 ml) e acidificado (to pH=2) com ácido clorídrico a 1,0. O precipitado branco resultante foi filtrado, lavado com água, e seco sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título (34 mg, 85 %). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,09 (t, $J = 7,52$ Hz, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 1,93-2,07 (m, 1 H) 2,23-2,37 (m, 2 H) 2,55 (d, $J = 5,66$ Hz, 1 H) 3,25 (s, 3 H) 4,10-4,24 (m, 2 H) 4,47-4,59 (m, 2 H) 6,63 - 6,67 (m, 1 H) 6,90 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H) 7,44 - 7,50 (m, 4 H) 7,54 - 7,62 (m, 2 H).

Etapa	E)	
<u>2-Etil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-Fenilpiridin-1(2H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida</u>		

Diisopropiletilamina (35 μL , 0,2 mmol, 2,1 equiv) e monohidrato de 1-hidroxil benzotriazol (27 mg, 0,18 mmol, 1,9 equiv) foram adicionados sequencialmente a uma solução de ácido 2-etil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)

butanoico (34 mg, 0,09 mmol, 1,0 equiv) em diclorometano (2 ml) em temperatura ambiente. Após 30 min, O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (15 mg, 0,12 mmol, 1,3 equiv) e cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (26 mg, 0,13 mmol, 1,4 equiv) foram adicionados, e a reação foi deixada a agitar durante a noite. Água (2 ml) foi adicionada, a fase orgânica foi separada, seca em sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia flash (1:1 - 0:1 heptano/acetato de etilo) para proporcionar um óleo incolor (45 mg, 100 %). MS (LCMS) m/z 461,8 (M-1).

Etapa

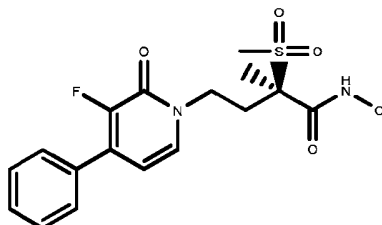
F)

2-Etil-N-hidroxi-2-(metilsulfonyl)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanamida

Uma solução de ácido clorídrico (0,5 ml, 4,0 M em 1,4-dioxano) foi adicionada gota a gota a uma solução de 2-etil-2-(metilsulfonyl)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (45 mg, 0,1 mmol) em diclorometano (0,5 ml) e metanol (0,1 ml) a 0 °C. Após 2 h, a reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi triturado com dietil éter, filtrado, lavado com heptano, e seco sob pressão reduzida para proporcionar um sólido branco pérola (10 mg, 27 %). MS (LCMS) m/z 379,5 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,86-1,95 (m, 1 H), 2,31-2,45 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,99-4,08 (m 1 H), 4,53-4,63 (m, 1 H), 6,69 (d 1, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,99 (1 s, 1 H), 7,44-7,49 (m, 4H), 7,55-7,60 (m, 2H).

Exemplo 55

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



Etapa A) 3-Fluoro-4-iodopiridin-2(1H)-ona

2,3-Difluoro-4-iodopiridina (300 mg, 1,24 mmol) foi suspensa em ácido acético: água (2:1,15 ml). A mistura foi aquecida até o refluxo e agitada a esta temperatura durante a noite. A reação foi concentrada até a secura, e triturada em água (10 ml) durante 30 min. O sólido foi colhido via filtração, lavado com água (2x10 ml), e pentano (2x20 ml) e seco sob vácuo para proporcionar o composto do título como um sólido branco (354 mg, 71,4 %). LC-MS m/z 342,0 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 6,56 - 6,82 (m, 1 H) 6,83 - 7,18 (m, 1 H).

Etapa

B)

(2R)-4-(3-Fluoro-4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo

Carbonato de césio (1,50 g, 4,60 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-fluoro-4-iodopiridin-2(1H)-ona (354 mg, 1,48 mmol) e 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo (595 mg, 2,07 mmol em THF (25 ml)). A suspensão resultante foi aquecida até 50 °C e agitada durante a noite. A reação foi aquecida até 70 °C e agitada a esta temperatura durante a noite. A reação foi filtrada através de celite (~1 polegada [2,54 cm]), e a almofada de filtro foi lavada com acetato de etilo (2x30 ml). Os filtrados combinados foram concentrados e o produto bruto foi purificado via cromatografia flash numa coluna Analogix SF 15-24g e um eluente de acetato de etilo em heptano (50-100 %) para proporcionar o composto do títulos como uma goma limpa (366 mg, 55,5 %). LC-MS m/z 445,9 (M+1). ^1H RMN (400 MHz,

CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 1,35 (t, $J = 7,12$ Hz, 3 H) 1,76 (s, 3 H) 2,43 - 2,56 (m, 2 H) 3,11 (s, 3 H) 3,97 - 4,10 (m, 1 H) 4,20 - 4,38 (m, 3 H) 6,50 (dd, 1 H) 6,75 - 6,98 (m, 1 H).

Etapa

C)

(2R)-4-(3-Fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo

Pd EnCat™ (172 mg, 0,067 mmol) foi adicionado a uma mistura de carbonato de potássio (298 mg, 2,16 mmol), ácido fenilborônico (132 mg, 1,08 mmol), e etilo (2R)-4-(3-fluoro-4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metil-sulfonil) butanoato (288 mg, 0,647 mmol) em 1,4-dioxano:água (10 ml, 4:1) num frasco de 20 ml. O frasco foi vedado e a reação foi aquecida até 80 °C e deixada a agitar durante a noite nessa temperatura. A reação foi deixada que se arrefecesse até a TA, filtrada e o catalisador foi lavado com metanol (20 ml) e diclorometano (20 ml). Os filtrados combinados foram concentrados e o produto bruto foi purificado via cromatografia flash usando uma coluna Analogix SF15-12g e um eluente de acetato de etilo em heptano (60-100 %) para proporcionar o composto do título como um sólido branco (131 mg, 51,2 %). LC-MS m/z 396,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 1,36 (t, $J = 7,12$ Hz, 3 H) 1,79 (s, 3 H) 2,46 - 2,67 (m, 2 H) 3,14 (s, 3 H) 3,99-4,16 (m, 1 H) 4,22-4,44 (m, 3 H) 6,24 - 6,39 (m, 1 H) 7,10-7,22 (m, 1 H) 7,38 - 7,55 (m, 3 H) 7,54 - 7,63 (m, 2H).

Etapa

D)

Ácido

(2R)-4-(3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoico

Hidróxido de potássio (120 mg, 2,14 mmol) foi adicionado a uma solução de (2R)-4-(3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo (131 mg, 0,33 mmol) em THF:metanol:água (2:2:1, 10 ml) e a reação foi agitada a TA durante a noite. A reação foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em hidróxido de sódio aquoso a 1 N (20 ml), lavado com acetato de etilo (3x20 ml), acidificado usando

HCl concentrado, e extraído com acetato de etilo (3x50 ml). Os orgânicos combinados foram secos (MgSO_4), filtrados, e concentrados para proporcionar o composto do título como um sólido branco (88,4 mg, 72,7 %). LC-MS m/z 383,0 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,59 (s, 3 H) 2,13 - 2,30 (m, 1 H) 3,17 (s, 3 H) 3,93 - 4,23 (m, 2 H) 6,43 (t, $J = 6,93$ Hz, 1 H) 7,44 - 7,56 (m, 3 H) 7,57 - 7,66 (m, 3 H).

Etapa

E)

(2R)-4-(3-Fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

Ácido

(2R)-4-(3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoico (88,4 mg, 0,241 mmol) foi dissolvido em DCM anidro (5 ml) e tratado com Base de Hunig (93 μL , 0,54 mmol) seguido de HOBt (78 mg, 0,51 mmol) e a solução foi agitada a TA durante 30 minutos. A mistura foi então tratada com THP- ONH_2 (46 mg, 0,39 mmol) seguido de EDCI (71 mg, 0,37 mmol) e a reação foi deixada a agitar a TA. A reação foi concentrada a vácuo e o produto bruto foi purificado via cromatografia flash usando uma coluna Analogix SF10-8g e um eluente de acetato de etilo em heptano (50-100 %) para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo (110 mg, 97,9 %). LC-MS m/z 465,0 (M-1).

Etapa

F)

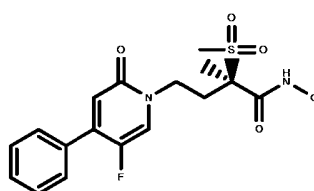
(2R)-4-(3-Fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

p-Toluenosulfonato de piridínio (20 mg, 0,080 mmol) foi adicionado a uma solução de (2R)-4-(3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (110 mg, 0,236 mmol) em etanol (5 ml) e aquecido a refluxo durante 3 horas. A solução foi arrefecida até a TA, e após o arrefecimento, um sólido precipitou. O sólido foi colhido via filtração e lavado com etanol (5 ml), heptano (10 ml), e éter (10 ml). O sólido foi seco sob vácuo para

proporcionar o composto do título como um sólido amarelo (38,4 mg, 42,6 %). LC-MS m/z 383,0 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,60 (s, 3 H) 2,10 - 2,26 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,70 - 3,94 (m, 1 H) 4,07 - 4,30 (m, 1 H) 6,46 (t, $J = 6,93$ Hz, 1 H) 7,46 - 7,57 (m, 3 H) 7,59 - 7,65 (m, 3 H)

Exemplo 56

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



Etapa A) 2,5-difluoro-4-iodopiridina

n-Butillítio (2,5 M em hexanos, 18,6 ml, 46,5 mmol) foi adicionado a uma solução de diisopropilamina (6,51 ml, 46,1 mmol) em tetrahydrofurano anidro (85 ml) a -78°C e agitado a esta temperatura durante 1 hora. Uma solução de 2,5-difluoropiridina (5,0 g, 43 mmol) em THF anidro (12 ml) foi adicionada gota a gota via cânula e a reação foi agitada a -78°C durante 3 horas. Após este tempo, iodo (12,1 g, 47,8 mmol) em tetrahydrofurano (50 ml) foi adicionado gota a gota via cânula à reação a -78°C e agitado a esta temperatura durante 1 hora após a adição completa. Água (100 ml) foi adicionada à reação e a temperatura foi deixada que chegasse até a TA. A reação foi extraída com dietil éter (3x100 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (100 ml), secos (MgSO_4), filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado via cromatografia flash usando uma coluna analogix SF40-80g e um eluente de acetato de etilo em heptano (0-10 %) para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo (4,60 g, 44 %). LC-MS m/z 242,0 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 7,39 (t, $J = 3,71$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J = 1,56$ Hz, 1 H).

Etapa B) 5-Fluoro-4-iodopiridin-2(1H)-ona

2,5-Difluoro-4-iodopiridina (500 mg, 2,08 mmol) foi

suspensa em ácido acético:água (2:1,30 ml). A mistura foi aquecida até o refluxo e agitada a esta temperatura durante a noite. A reação foi concentrada até a secura para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo (491 mg, 99,0 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,02 (d, J = 5,07 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 2,34 Hz, 1 H).

Etapa

C)

(2R)-4-(5-Fluoro-4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl) butanoato de etilo

Carbonato de césio (2,01 g, 6,16 mmol) foi adicionado a uma solução da 5-fluoro-4-iodopiridin-2(1 H)-ona (491 mg, 2,06 mmol) e 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonyl) butanoato de etilo (767 mg, 2,67 mmol em THF (30 ml)). A suspensão resultante foi aquecida até o refluxo e agitado a esta temperatura durante a noite. A reação foi filtrada através de celite (~1 polegada [2,54 cm]), e a almofada de filtro foi lavada com acetato de etilo (2x30 ml). Os filtrados combinados foram concentrados e o produto bruto foi purificado via cromatografia flash numa coluna Analogix SF15-12g e um eluente de acetato de etilo em heptano (30-100 %) para proporcionar o composto do título como uma goma branca (319 mg, 34,9 %). LC-MS m/z 446,0 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMS) δ ppm 1,35 (t, J = 7,12 Hz, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 2,40-2,58 (m, 2 H) 3,10 (s, 3 H) 3,87-3,99 (m, 1 H) 4,16 - 4,25 (m, 1 H) 4,29 (q, J = 7,22 Hz, 2 H) 7,15 (d, J = 5,85 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 3,32 Hz, 1 H).

Etapa

D)

(2R)-4-(5-fluoro-2-oxo-4-Fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl) butanoato de etilo

Pd EnCatTM (95 mg, 0,037 mmol) foi adicionado a uma mistura de carbonato de potássio (312 mg, 2,26 mmol), ácido fenilborônico (131 mg, 1,07 mmol), e (2R)-4-(5-fluoro-4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metil-sulfonyl) butanoato de etilo (319 mg, 0,716 mmol) em dioxano:água (10 ml, 4:1) num frasco de 20 ml equipado com uma barra de agitação. A reação foi aquecida até 90 °C e deixada

a agitar durante a noite nessa temperatura. A reação foi deixada que se arrefecesse até a TA, filtrada e o catalisador foi lavado com metanol (10 ml) e diclorometano (10 ml). O filtrado foi concentrado para proporcionar um sólido bruto. O produto bruto foi purificado via cromatografia flash usando uma coluna Analogix SF15-12 e um eluente de acetato de etilo em heptano (50-100 %) e metanol em acetato de etilo (0-5 %) para proporcionar o composto do título como um sólido branco amarelado (250 mg, 64,8 %). LC-MS m/z 396,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,23 (t, $J = 7,12$ Hz, 3 H) 1,62 (s, 3 H) 2,15 - 2,32 (m, 1 H) 2,53 - 2,66 (m, 1 H) 3,16 (s, 3 H) 3,89-4,06 (m, 2 H) 4,07-4,26 (m, 2 H) 6,50 (d, $J = 7,61$ Hz, 0 H) 7,20 - 8,12 (m, 6 H).

Etapa E) Ácido
(2R)-4-(5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoico

Etil (2R)-4-(5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato foi convertido ao produto do título seguindo o procedimento para a preparação de ácido (2R)-4-(3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoico como descrito no Exemplo 55, Etapa D. O composto do título foi obtido como um sólido branco (171 mg, 73,6 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,09-2,31 (m, 0 H) 2,39-2,63 (m, 1 H) 3,17 (s, 3 H) 3,83 - 4,19 (m, 2 H) 6,49 (d, $J = 7,61$ Hz, 1 H) 7,41 - 7,68 (m, 5 H) 8,06 (d, $J = 6,63$ Hz, 1 H).

Etapa F) Ácido
((2R)-4-(5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

Ácido
 (2R)-4-(5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoico foi convertido ao produto do título seguindo o procedimento para a preparação de (2R)-4-(3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)

butanamida como descrito no Exemplo 55, Etapa E. O composto do título foi obtido como um sólido branco (197 mg, 90,9 %) LC-MS m/z 465,0 (M-1).

Etapa

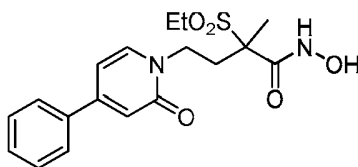
G)

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

p-Toluenosulfonato de piridínio (22 mg, 0,088 mmol) foi adicionado a uma solução de (2R)-4-(5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (197 mg, 0,422 mmol). A solução foi aquecida até o refluxo em etanol (10 ml) e agitada a esta temperatura até estar completa. A solução foi arrefecida até a TA, e os voláteis foram removidos a vácuo. O sólido foi triturado em etanol (5 ml), colhido via filtração, então lavado com etanol (3x5 ml), hexanos (10 ml), e éter (3x10 ml). O sólido foi seco sob vácuo para proporcionar um sólido branco (85,1 g, 76,4 %). LC-MS m/z 383,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,11 - 2,23 (m, OH) 2,41 - 2,55 (m, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 3,73 - 3,84 (m, 1 H) 3,99-4,11 (m, 1 H) 6,53 (d, $J = 7,61$ Hz, 1 H) 7,41 - 7,73 (m, 5H) 8,04 (d, $J = 6,44$ Hz, 1 H) 9,24 (s, 1 H) 11,10 (s, 1 H).

Exemplo 57

2-(etilsulfonyl)-N-hidroxi-2-metil-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanamida

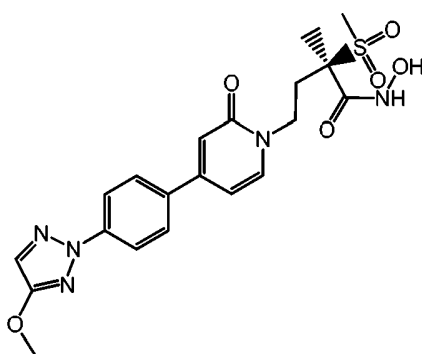


O composto do título foi preparado seguindo procedimentos análogos descritos em que etil sulfinato de sódio foi usado ao invés de metil sulfinato de sódio para a preparação de 1A para proporcionar éster etílico do ácido 2-etanosulfonyl-propiónico. O composto do título pode então ser produzido seguindo a metodologia geral do Exemplo 11. MS

(LCMS) m/z 379,5 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,33 (t, $J = 7,51$ Hz, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 2,34 - 2,46 (m, 0 H) 2,62 - 2,73 (m, 0 H) 3,29 - 3,33 (m, 2 H) 4,02 - 4,13 (m, 1 H) 4,33 - 4,44 (m, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,03 (d, $J = 7,42$ Hz, 1 H) 7,47 - 7,54 (m, 3 H) 7,68 - 7,75 (m, 2 H) 7,91 (d, $J = 7,02$ Hz, 1 H).

Exemplo 58

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



Etapa A) 2-(4-bromofenil)-2H-1,2,3-triazol 1-óxido

Água (20 ml) foi adicionada a um balão que contém glioxal (2,0 g, 14 mmol). Hidroxilamina.HCl (958 mg, 13,8 mmol) e carbonato de sódio (1,53g, 14,5mmol) foram adicionados numa porção ao balão de glioxal (evolução de CO_2 observada). A mistura de reação foi agitada a TA durante 20 minutos (a mistura de reação tornou-se amarela). Metanol (40 ml) foi adicionado à mistura de reação e 4-bromofenil hidrazina.HCl (3,1 g, 13,8 mmol) foi adicionado porção a porção sob arrefecimento com gelo. A mistura de reação foi então agitada a ta durante 30 min. Hexahidrato de sulfato de cobre (II) (20 g, 78 mmol) foi adicionado à mistura de reação. Uma mistura de água: piridina (1:1) (200 ml) foi adicionada em seguida aquecida a 90 °C durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida e o pH ajustado a = 3 com HCl a 6 N (aproximadamente 200 ml). A mistura foi filtrada através de celite para remover os insolúveis. A

celite foi lavada com acetato de etilo adicional (1000 ml). A camada orgânica foi separada e o produto extraído adicionalmente da camada aquosa com EtOAc (3X250). As fases orgânicas foram combinadas, secas em carbonato de potássio, filtradas e concentradas a aproximadamente metade do volume. Este material foi então filtrado através de um sílica almofada (aproximadamente 6 polegadas [15,24 cm]). A sílica foi lavada com mais 300 ml de acetato de etilo. O solvente foi então concentrado a vácuo. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel (4:1 heptano: EtOAc a 3:1 heptano: EtOAc). As frações concentradas forneceram um sólido ocre claro (1,0 g, 30%TY). MS (LC/MS) m/z 240,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,47 (d, J = 0,98 Hz, 1 H) 7,65 - 7,69 (m, 2 H) 7,73 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 7,86 - 7,90 (m, 2H)

Etapa B) Acetato de 2-(4-bromofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-ilo

Cloreto de acetilo (4,71 ml, 63 mmol) foi adicionado a um balão que contém 1-óxido de 2-(4-bromofenil)-2H-1,2,3-triazol (500 mg, 2,08 mmol) e foi agitado a TA durante 16 horas. Cloreto de acetilo foi removido a vácuo e acetato de etilo (30 ml) foi adicionado e concentrado (2X) para fornecer um sólido castanho claro (520 mg, 90 %). MS (LC/MS) m/z 282,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 7,57 - 7,63 (m, 2 H) 7,84 (s, 1 H) 7,87 - 7,93 (m, 2 H)

Etapa C) 2-(4-bromofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-ol

Acetato de 2-(4-bromofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-ilo (520 mg, 1,84 mmol) foi tratado com metanol (10 ml) e água (10 ml) seguido de 1,4-dioxano (5 ml). A solução resultante foi tratada com hidróxido de lítio (265 mg, 11,1 mmol). A mistura de reação foi agitada a TA durante 36 horas. HCl a 1 N (40 ml) foi adicionado à mistura de reação e o produto foi extraído com acetato de etilo (3x100 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas em carbonato de potássio, filtradas, e concentradas. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel (4:1 heptano:EtOAc 1:4 heptano:EtOAc) para fornecer um sólido ocre claro (440 mg, 98

%TY). MS (LC/MS) m/z 240,21 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,33 (s, 1 H) 7,58 (d, J = 8,98 Hz, 2 H) 7,78 (d, J = 8,98 Hz, 2 H).

Etapa D) 2-(4-bromofenil)-4-metoxi-2H-1,2,3-triazol

2-(4-bromofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-ol (200 mg, 0,833 mmol) foi pesado num frasco de 20 ml equipado com uma tampa com septos. THF (10,0 ml) foi adicionado. A este foi adicionado carbonato de cézio (814 mg, 2,5 mmol), seguido da adição de iodeto de metilo (65,8 uL, 1,04 mmol) via seringa. A reação foi aquecida a 60 °C durante 16 horas. Água (20 ml) foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etilo (2x75 ml). As fases orgânicas foram combinadas, secas em carbonato de potássio, filtradas e concentradas para fornecer um sólido ocre claro (190 mg, 89 %TY). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 4,04 (s, 3 H) 7,30 (s, 1 H) 7,56 (d, J = 8,98 Hz, 2 H) 7,84 (d, J = 8,98 Hz, 2 H)

Etapa

E)

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

Acetato de potássio (220 mg, 2,24 mmol) foi adicionado a 2-(4-bromofenil)-4-metoxi-2H-1,2,3-triazol (190 mg, 0,748 mmol), bis(pinacolato)diboro (228 mg, 0,898 mmol) e complexo de Pd(dppf)Cl₂.DCM (185 mg, 0,224 mmol) num frasco de 20 ml equipado com uma tampa com septos. O frasco foi evacuado e preenchido de volta com azoto 3X. A este foi adicionado 1,4-dioxano (8 ml). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante 16 horas. A mistura de reação foi filtrada através de celite (aproximadamente 2 polegadas [5,08 cm]). A celite foi lavada com acetato de etilo adicional (150 ml). O filtrado foi concentrado a vácuo e o material bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel (9:1 heptano:1EtOAc a 2:4 heptano:EtOAc) para fornecer um sólido ocre claro (145 mg, 65 %TY). MS (LC/MS) m/z 302,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,37 (s, 12 H) 4,06 (s, 3 H) 7,31 (s, 1 H) 7,90 (s, 2 H) 7,95 (s, 2 H).

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

Pd EnCat (98 mg, 0,03 mmol) foi adicionado a uma mistura de carbonato de potássio (171 mg, 1,24 mmol), 4-metoxi-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol (138 mg, 0,457 mmol) e (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida que pode ser produzida como na Preparação 2B(T6) (190 mg, 0,381 mmol) em dioxano:água (6 ml, mistura 5:1) num frasco de 20 ml. A reação foi arrefecida e filtrada através de celite (aproximadamente 1 polegada [2,54 cm]). A celite foi lavada com metanol adicional (100 ml). O filtrado foi concentrado a vácuo e o material bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel (4:1 heptano:EtOAc to 100 %EtOAc a 85 % de EtOAc:15 % de metanol) para fornecer uma goma ocre clara (120 mg, 58 %TY). MS (LC/MS) m/z 546,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,28 (s, 1 H) 1,57- 1,70 (m, 2 H) 1,68-1,81 (m, 3 H) 1,78- 1,92 (m, 3 H) 2,36 - 2,50 (m, 1 H) 2,55 - 2,72 (m, 1 H) 3,09 - 3,21 (m, 3 H) 3,56 - 3,70 (m, 1 H) 4,07 (s, 3 H) 4,12 (d, J = 7,22 Hz, 2 H) 4,15-4,25 (m, 1 H) 4,25-4,42 (m, 1 H) 5,01 -5,14 (m, 1 H) 6,76 - 6,85 (m, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,68 - 7,80 (m, 1 H) 7,85 (d, J = 9,17 Hz, 2 H) 8,08 (d, J = 8,98 Hz, 2 H)

Etapa G)
(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-(4-metoxi-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

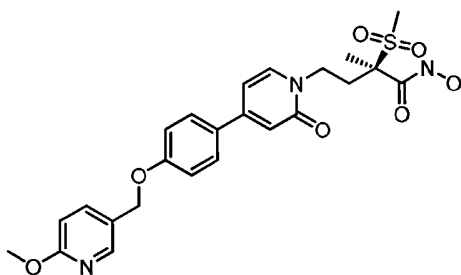
A

(2R)-4-{4-[4-(4-metoxi-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (120 mg, 0,22 mmol) foi adicionado dioxano (2 ml), diclorometano (2 ml), e água (1 ml). O balão de reação foi arrefecido externamente com gelo então tratado

com uma sol a 4,0 M de HCl em dioxano (0,55 ml). A mistura de reação foi agitada durante 15 minutos então concentrada sob pressão reduzida. IPA (10 ml) foi adicionado e concentrado para tornar azeotrópica qualquer água restante para fornecer um sólido ocre (80 mg, 80 %TY). MS (LC/MS) m/z 462,3 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,74 (s, 3 H) 2,34-2,51 (m, 1 H) 2,55-2,81 (m, 1 H) 3,13 (s, 3 H) 3,96- 4,06 (m, 1 H) 4,07 (s, 3H) 4,26-4,45 (m, 1 H) 6,84-7,00 (m, 2 H) 7,49 (s, 1 H) 7,75-7,93 (m, 3H) 8,09 (d, J = 8,78 Hz, 2H)

Exemplo 59

(2R)-4-[4-{4-[(6-metoxipiridin-3-il)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-pir an-2-iloxi) butanamida



Etapa A: (6-metoxipiridin-3-il)metanol

Borohidreto de sódio (11,30 g, 299 mmol) foi adicionado a uma solução do 6-metoxinicotinato de metilo (5,00 g, 29,9 mmol) em etanol (100 ml) a 0 °C. A reação foi deixada a aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 3 dias. A reação foi arrefecida até 0 °C e extinta por meio de adição lenta de HCl a 1 N até pH 4,0. A mistura de reação foi concentrada para remover etanol. A solução aquosa restante foi lavada com acetato de etilo (2x), então neutralizada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, então extraída com acetato de etilo (3X). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica (hexanos / acetato de etilo 1:1, 3:7) para dar um óleo limpo. Massa/Rendimento - 3,9 g / 94 % de TLC (hexanos/acetato de etilo

= 1:1) Rf = 0,22, UV ativo. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 4,61 (s, 2 H) 6,68 - 6,77 (m, 1 H) 7,49 - 7,68 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H).

Etapa B: 5-[(4-bromofenoxi)metil]-2-metoxipiridina

4-Bromofenol (1,37 g, 7,90 mmol) foi adicionado a uma solução de (6-metoxipiridin-3-il)metanol (1,0 g, 7,16 mmol) em THF (100 ml). Trifenilfosfina (1,88 g, 7,19 mmol) foi adicionada seguido de trietilamina (0,727 g, 7,19 mmol). A solução resultante foi arrefecida até 0 °C e DIAD (1,45 g, 7,19 mmol) foi adicionado por meio de adição gota a gota e foi mantido a 0 °C durante 30 minutos, então aquecido até a temperatura ambiente e agitado durante dois dias. A reação foi extinta por meio de adição de água e extraída com éter (2x100 ml). A camada orgânica foi lavada com água (2x100 ml) em seguida salmoura (1x100 ml), seca (MgSO_4), filtrada e concentrada para dar um óleo amarelo. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna flash numa coluna Biotage SNAP cartucho Kp-sil 100g (hexanos/acetato de etilo 9:1) para dar um sólido branco. Massa/Rendimento - 1,78 g / 84 % de TLC (hexanos/acetato de etilo = 8:2) Rf = 0,12, UV ativo. LCMS MS ES+ 294,4/296,4. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 3,93 (s, 3 H) 4,93 (s, 2 H) 6,72 - 6,78 (m, 1 H) 6,81 - 6,86 (m, 2 H) 7,33 - 7,42 (m, 2 H) 7,58 - 7,65 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H).

Etapa

C

2-metoxi-5-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxilmetil]}piridina

Uma solução da 5-[(4-bromofenoxi)metil]-2-metoxipiridina (0,50 g, 1,70 mmol), bis(pinacolato)diborano (0,518 g, 2,04 mmol), acetato de potássio (0,698 g, 7,12 mmol) e paládio dppf (69,4 mg, 0,085 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml) foi aquecida até o refluxo durante a noite. Após 18 horas, a reação foi arrefecida até a temperatura ambiente em seguida concentrada. O resíduo foi dividido em partições entre éter e água, uma emulsão foi removida por meio de filtração através de celite eluindo com

éter. As camadas no filtrado foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (2X) em seguida salmoura (1 x). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica (hexanos / acetato de etilo 9:1) para dar um sólido branco. Massa/Rendimento - 285 mg / 50 % LCMS MS ES + 342,6. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,32 (s, 12 H) 3,93 (s, 3 H) 4,99 (s, 2 H) 6,72 - 6,78 (m, 1 H) 6,91 - 6,98 (m, 2 H) 7,61 - 7,69 (m, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 2 H) 8,20 (s, 1 H)

Etapas

D

(2R)-4-[4-{4-[(6-metoxipiridin-3-il)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

Água (1,0) foi adicionado a uma suspensão de carbonato de potássio (222 mg, 1,61 mmol), (2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, T6, (400 mg, 0,803 mmol), que pode ser produzida como na Preparação 2B e 2-metoxi-5-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil}piridina (274 mg, 0,803 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml). Pd EnCat™ (218 mg, 0,085 mmol) foi adicionado e a suspensão resultante foi aquecida até 100 °C durante 2 horas. A mistura de reação foi arrefecida até a temperatura ambiente, então diluída com acetato de etilo (50 ml) e filtrada através de celite e lavada com acetato de etilo (50 ml). O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo foi dividido em partições entre acetato de etilo 1:1 saturado salmoura/água. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (2X). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica (hexanos / acetato de etilo 1:1 - 05:95) para dar um sólido branco. Massa/Rendimento - 254 mg / 54 % LCMS (MS ES-) 584,8. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,04 (s, 0 H) 1,51 (s 1, 1 H) 1,53- 1,58 (m, 3 H) 1,67 (s 1, 2 H) 2,10-2,25 (m, 1 H) 2,34 -2,43 (m, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 3,28 (s,

2 H) 3,44 - 3,53 (m, 1 H) 3,65 - 3,75 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 4,00 - 4,16 (m, 2 H) 4,95 (s, 1 H) 5,09 (s, 2 H) 6,58 - 6,67 (m, 2 H) 6,78 - 6,85 (m, 1 H) 7,10 (s, 2 H) 7,59 - 7,68 (m, 2 H) 7,69 - 7,74 (m, 1 H) 7,74 - 7,82 (m, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 11,60 (s, 1 H)

Etapas

E:

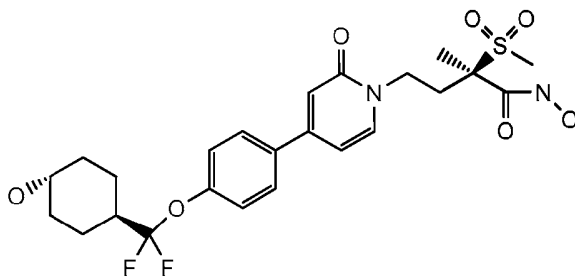
(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-r(6-metoxipiridin-3-il)metoxi}fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

HCl (1,0 N em água, 2,09 ml) foi adicionado a uma solução da

(2R)-4-[4-{4-[(6-metoxipiridin-3-il)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (245 mg, 0,418 mmol) em IPA (5,0 ml) durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi triturado com IPA para proporcionar uma suspensão branca a 50 °C durante 30 minutos. Um sólido branco foi colhido por meio de filtração. Rendimento de 215 mg / 95 % LCMS MS ES-500,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 2,07-2,23 (m, 1 H) 2,33-2,43 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,64- 3,79 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 4,00 - 4,12 (m, 1 H) 5,09 (s, 3 H) 6,57 - 6,67 (m, 2 H) 6,80 - 6,88 (m, 1 H) 7,05 - 7,12 (m, 2 H) 7,64 - 7,73 (m, 3 H) 7,78 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H).

Exemplo 60

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



Etapa A 8-[1,3]Ditian-2-ilideno-1,4-dioxa-spiro[4,5]decano

O composto do título pode ser feito seguindo o procedimento descrito em Eur. J. Org. Chem. 2008, 3479-34871, exceto que 4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona foi usada como o substrato cetona. O produto resultante foi purificado via cromatografia em sílica gel (10 % de acetato de etilo 90 % de heptano a 100 % de acetato de etilo ao longo de 45 minutos. Isolado (6000 mg, ~100 %). LCMS 259,2 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,67 (s, 4 H) 2,12 (qq, 2 H) 2,57 - 2,63 (m, 4 H) 2,83 - 2,89 (m, 4 H) 3,93 - 3,96 (m, 4 H)

Etapa

B:

8-((4-bromofenoxildifluorometil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

Ácido trifluorometanosulfônico (0,681 ml, 7,82 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de 8-[1,3]ditian-2-ilideno-1,4-dioxa-spiro[4,5]decano (2000 mg, 7,740 mmol) em 25 ml de diclorometano a -22 °C. A solução foi deixada a aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A mistura de reação preta foi arrefecida até -72 °C e uma solução de 4-bromo-fenol (2010 mg, 11,6 mmol) e trietilamina (1,90 ml, 13,6 mmol) em 25 ml de diclorometano foi adicionada (a solução tornou-se vermelha). A reação foi deixada a agitar durante uma hora a -72 °C, antes de NEt₃.3HF (6,31 ml, 38,7 mmol) ter sido adicionado. Após 5 minutos, uma suspensão de DBH (1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína) (11,1 g, 38,7 mmol) em 25 ml de diclorometano foi adicionada em porções ao longo de 30 minutos (a solução tornou-se esverdeada/preta). A solução foi agitada durante uma hora mais, em seguida aquecida até 0 °C e deitada numa solução de NaOH a 1 N. A camada orgânica foi separada, lavada com água, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O material bruto foi purificado via cromatografia em sílica gel e foi eluído com 20 % de acetato de etilo 80 % de heptano a 100 % de acetato de etilo durante 45 minutos. O produto isolado foi tomado diretamente na seguinte etapa. (2,811 g, 24,9 %).

Etapa C: 4-[(4-bromo-fenoxi)-difluoro-metil]-ciclohexanona
 HCl a 4 N (4,23 ml, 16,9 mmol) foi adicionado a uma solução de 8-((4-bromofenoxi) difluorometil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (1230 mg, 3,387 mmol) em acetona (11,3 ml, 0,3M) e foi deixada a agitar durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada em sílica gel e purificado via cromatografia (9:1 heptano:acetato de etilo a 3:7 heptano:EtOAc ao longo de 40 minutos seguido de 100 % de EtOAc durante 10 minutos) proporcionou o material desejado (1081 mg, 97,13 %). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,27 (s, 2 H) 1,39-1,51 (m, 2 H) 1,96-2,10 (m, 5 H) 3,32- 3,38 (m, 0 H) 3,47 - 3,55 (m, 1 H) 7,05 - 7,13 (m, 2 H) 7,45 - 7,53 (m, 2 H)

Etapa D: trans-4-[(4-bromofenoxi) (difluoro)metil]ciclohexanol
 A uma solução agitada de 4-[(4-bromo-fenoxi)-difluoro-metil]-ciclohexanona (1050 mg, 3,290 mmol) em etanol (16,4 ml, 0,2 M) foi adicionado NaBH_4 (249 mg, 6,58 mmol) 0 °C. A solução foi agitada a 0 °C durante 20 minutos e então aquecida até a temperatura ambiente durante 20 minutos. A reação foi extinta com HCl a 1 N a um pH de ~7, e extraída três vezes com acetato de etilo. Os orgânicos foram combinados, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. Os isômeros cis/trans foram então separados por meio de purificação quiral. Isolaram-se 260 mg de isômero trans (24 %). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,39 (s, 2 H) 1,51 - 1,65 (m, 2 H) 1,83 - 1,96 (m, 2 H) 2,01 - 2,21 (m, 2 H) 2,38 - 2,47 (m, 1 H) 7,03 - 7,14 (m, 2 H) 7,41 - 7,58 (m, 2 H)

Etapa E: (2R)-4-[4-(4-difluoro(trans-4-hidroxíciclohexil)metoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida
 (2R)-4-(4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, T8, (240 mg, 0,495 mmol), que pode

ser produzida como na Preparação 3, trans-4-[(4-bromofenoxi)(difluoro)metil]ciclohexanol (159 mg, 0,495 mmol), carbonato de potássio (274 mg, 1,98 mmol), e dioxano (3 ml, 0,2 M) foram adicionados a um frasco de micro-ondas de 5 ml seguido da adição de água e Pd EnCat™ (128 mg, 0,05 mmol, fator de carga 0,39 mmol/g). A mistura de reação foi irradiada a 120 °C durante 45 minutos. O material bruto foi filtrado através de um filme fino de celite e foi enxaguado com acetato de etilo então o filtrado foi concentrado a vácuo. O material foi purificado via cromatografia em sílica gel (15 % de EtOAc 85 % de heptano a 100 % de acetato de etilo ao longo de 45 minutos e então 5 % de MeOH 95 % de acetato de etilo por mais 5 minutos). Isolaram-se 290 mg de composto do título (95,6 %) LCMS ES- 611,8

Etapa

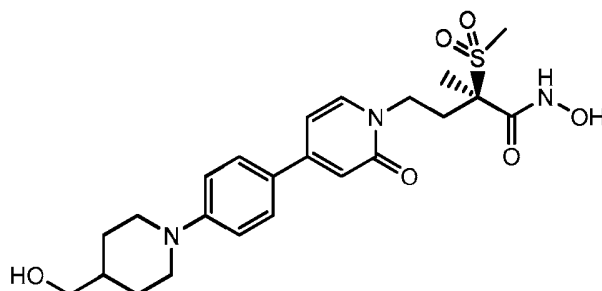
F:

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

A uma solução agitada de (2R)-4-[4-{4-[difluoro(trans-4-hidroxíciclohexil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (280 mg, 0,473 mM) em 2,3 ml de diclorometano foi adicionada uma solução de HCl a 4 M em dioxano (0,120 ml, 0,473 mM). A mistura de reação foi deixada a agitar durante 20 minutos antes da ser tratado com 0,5 ml de MeOH. A reação foi concentrada a vácuo e purificado por fase reversa (Shimadzu) HPLC prep 35 mg, (14 %). LCMS 529,1 ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,30 (s 1,2 H) 1,40- 1,54 (m, 2 H) 1,64-1,74 (m, 3 H) 1,99-2,14 (m, 4 H) 2,31 -2,42 (m, 1 H) 2,51 -2,67 (m, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 3,45 - 3,62 (m, 1 H) 3,87 - 4,02 (m, 1 H) 4,23 - 4,34 (m, 1 H) 6,70 - 6,75 (m, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 2 H) 7,65 -7,74 (m, 3 H)

Exemplo 61

(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A) [1-(4-bromo-fenil)-piperdin-4-il]-metanol

Uma mistura de 1-bromo-4-iodo-benzeno (2,5g, 8,8 mmol), piperidina-4-il-metanol (2,0 g, 17,7 mmol), fosfato de potássio (3,8g, 17,7 mmol) e iodeto de cobre (I) (3,8 g, 17,7 mmol) em N,N-dimetil etanolamina (8,4 ml) foi aquecida até 55 °C durante 48 horas. A mistura foi deixada que se arrefecesse até a temperatura ambiental, água foi adicionada e a mistura foi extraída com éter 2X. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água 3X. O extrato orgânico foi seco em sulfato de magnésio, filtrado e concentrado a um resíduo bruto. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno e passado através de uma almofada de sílica gel. A almofada foi eluída acetato de etilo/heptanos (3:7) a acetato de etilo/heptanos (6:4) e o filtrado foi concentrado a vácuo para proporcionar [1-(4-bromo-fenil)-piperdin-4-il]-metanol como um sólido branco. (2,4 g)

Etapa

B)

{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperdin-4-il}-metanol

[1-(4-Bromo-fenil)-piperdin-4-il]-metanol (380 mg, 1,41 mmol), foi dissolvido em 1,4-dioxano (10 ml, degaseificado com azoto). Bis(pinacolato)diborano (428 mg, 1,69 mmol), acetato de potássio (414 mg, 4,22 mmol) e paládio dicloreto dppf (115 mg, 0,141 mmol) foram adicionados em temperatura ambiental. A mistura resultante foi agitada a 90 °C durante a noite. Uma

porção adicional de bis(pinacolato)diborano (358 mg, 1,41 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada a 90 °C durante a noite. A mistura foi arrefecida até a temperatura ambiental, filtrada através de uma almofada de celite, enxaguada com acetato de etilo e o filtrado foi concentrado a um resíduo bruto. O resíduo foi absorvido em sílica gel e purificado via cromatografia em coluna flash (gradiente: 100 % de heptanos a 2:8 acetato de etilo/heptanos a 1:1 acetato de etilo/heptanos). As frações que contêm o produto desejado foram combinadas e concentradas para proporcionar

{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperidin-4-il}-metanol (399 mg)

Etapa C:
(R)-4-{4-[4-(4-Hidroximetil-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-2H-piridin-1-il}-2-metanosulfonil-2-metil-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-butiramida.

Água (1 ml, desgaseificada com azoto) foi adicionada a uma mistura de carbonato de potássio (277 mg, 2,0 mmol), (R)-4-(4-iodo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-metanosulfonil-2-metil-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-butiramida (200 mg, 0,4 mmol), que pode ser produzida como na Preparação 2B, e {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperidin-4-il}-metanol (153 mg, 0,48 mmol) em 1,4-dioxano (4 ml, desgaseificado com azoto) em temperatura ambiental. A esta mistura foi adicionado Pd Encat (103 mg, 0,04 mmol, 0,39 mmol/g de carga) e a mistura foi aquecida até 80 °C durante a noite. A mistura foi arrefecida até a temperatura ambiental e filtrada através de uma almofada de celite. A almofada foi enxaguada com acetato de etilo e o filtrado foi concentrado a um resíduo bruto. O resíduo foi purificado via combiflash companion. As frações desejadas foram colhidas, combinadas e concentradas a vácuo para proporcionar

(R)-4-{4-[4-(4-Hidroximetil-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-2H-piridin-1-il}-2-metanosulfonil-2-metil-N-(tetrahydro-piran

-2-iloxi)-butiramida. (85,1 mg)

Etapas

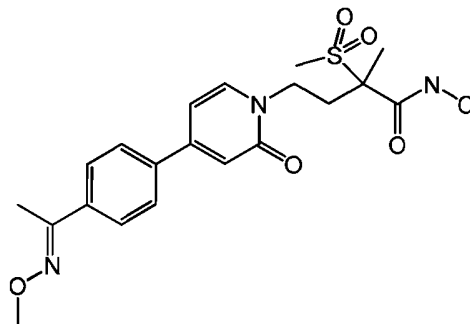
D:

(R)-N-hidroxi-4-{4-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-fenil]
1-2-oxo-2H-piridin-1-il}-2-metanosulfonil-2-metil-butiramid
a

(R)-4-{4-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-2H-piridin-1-il}-2-metanosulfonil-2-metil-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-butiramida (85,1 mg, 0,152 mmol) foi dissolvido em cloreto de metileno (5 ml) em temperatura ambiental. A esta solução foi adicionado HCl a 4 M em 1,4-dioxano (0,304 ml, 1,22 mmol) e metanol (1 ml). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiental durante 45 minutos. A solução foi concentrada a um resíduo bruto a vácuo. ao resíduo foi adicionado acetato de etilo (10 ml) e a suspensão resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiental. A suspensão foi filtrada e lavada com acetato de etilo/heptanos (1:1). O sólido foi seco a vácuo para proporcionar cloridrato de (R)-N-Hidroxi-4-{4-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-2H-piridin-1-il}-2-metanosulfonil-2-metil-butiramida como um sólido branco pérola. (72,7 mg). LCMS: M+1 478,6. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) dppm, 7,82 (2H, d), 7,79 (1 H, d), 6,84 (1 H, d), 6,80-6,77 (1 H, dd), 4,35-4,28 (1 H, m), 4,00-3,93 (1 H, m), 3,79-3,72 (4H, m), 3,55 (2H, d), 3,09 (3H, s), 2,64-2,56 (1 H, m), 2,40-2,33 (1H, m), 2,16-2,13 (2H, d), 2,00-1,92 (1 H, m), 1,87-1,76 (2H, m), 1,70 (3H, s).

Exemplo 62

N-hidroxi-4-[4-{4-[(1E)-N-metoxietanimidoil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapa

A:

4-[4-(4-Acetilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

Ácido 4-acetilfenilborônico foi convertido ao produto do título seguindo o procedimento geral delineado para (2R)-4-[4-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida no Exemplo 13. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,17 (ddd, $J = 12,83, 11,56, 5,07$ Hz, 1 H) 2,40-2,49 (m, 1 H) 2,62 (s, 3 H) 3,11 (s, 3 H) 3,77 (td, $J = 11,95, 4,78$ Hz, 1 H) 4,13 (td, $J = 11,90, 5,07$ Hz, 1 H) 6,70 (dd, $J = 7,22, 2,15$ Hz, 1 H) 6,79 (d, $J = 2,15$ Hz, 1 H) 7,81 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J = 8,39$ Hz, 2 H) 8,04 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H) 11,14 (s 1, 1 H).

Etapa

B:

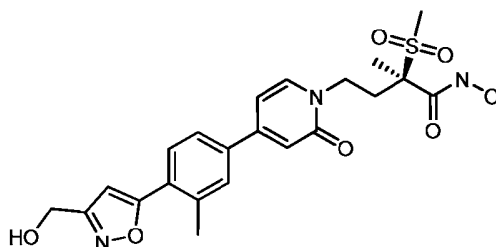
N-Hidroxi-4-[4-{4-[(1E)-N-metoxietanimidoillfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

Uma suspensão de 4-[4-(4-acetilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida (105 mg, 0,258 mmol), cloridrato de O-metilhidroxilamina (86,2 mg, 1,03 mmol) e acetato de sódio (107 mg, 1,03 mmol) em etanol (10 ml, 0,025 M) foi aquecida num banho de óleo a 70 °C durante 3 horas. Os voláteis foram removidos por meio de evaporação giratória. O

material restante foi redissolvido em 1,5 ml de DMSO e passado em coluna de fase reversa Shimadzu HPLC 30X100 mm. O material foi eluído com 20-35 % de acetonitrilo em água com 0,1 % de modificador de hidróxido de amônio. O gradiente foi executado durante 8 min então mantido a 35 % por mais dois minutos. O material desejado eluiu-se em cerca de 30 % de acetonitrilo. Esta solução foi concentrada por meio de evaporação giratória produzindo 90,7 mg (80,7 %) do composto do título um sólido branco. LC/MS m/z 436 (M+1). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,13 - 2,21 (m, 1 H) 2,21 (s, 3 H) 2,39 - 2,48 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,70 - 3,81 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,12 (td, J = 11,90, 5,00 Hz, 1 H) 6,68 (dd, J = 7,20, 1,83 Hz, 1 H) 6,75 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 7,71 - 7,82 (m, 5 H) 9,27 (s 1, 1 H) 11,14 (s 1, 1 H)

Exemplo 63

N-Hidroxi-4-[4-{4-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]-3-metilfenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



Etapa

A:

5-(4-bromo-2-metilfenil)-3-r(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]isoxazol

A um balão que contém uma solução de 4-bromo-1-etinil-2-metilbenzeno (875 mg, 4,49 mmol) (*pode ser preparado de acordo com os procedimentos em Journal of Chemical Research (2007), 12 728-732*) em tolueno (20 ml), foi adicionado 2-(2- nitroetoxi)tetrahidro-2H-pirano (1,34 g, 7,63 mmol), isocianato de fenilo (1,82 g, 15,3 mmol), e trietilamina (1,50 ml, 10,8 mmol). A reação foi aquecida a 100 °C e agitada sob

azoto durante a noite. A reação foi arrefecida, extinta com metanol e filtrada. O filtrado foi evaporado a vácuo em sílica gel. Cromatografia em sílica gel com um gradiente de heptano-acetato de etilo (0-35 % de acetato de etilo) eluiu 5-(4-bromo-2-metilfenil)-3-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]isoxazol como um óleo laranja (581 mg, 36,8 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,57 -1,71 (m, 4 H) 1,73 - 1,82 (m, 1 H) 1,82 - 1,91 (m, 1 H) 2,51 (s, 3 H) 3,56 - 3,62 (m, 1 H) 3,89 - 3,96 (m, 1 H) 4,69 (d, J = 12,88 Hz, 1 H) 4,76 - 4,79 (m, 1 H) 4,86 (d, J = 12,88 Hz, 1 H) 6,51 (s, 1 H) 7,42 - 7,46 (m, 1 H) 7,48 (d, J = 1.56 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 8,20 Hz, 1 H).

Etapa

B:

5-[2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]isoxazol

5-(4-Bromo-2-metilfenil)-3-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]isoxazol foi convertido ao produto do título seguindo o procedimento delineado para (+/-)-2-[(cis-4-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil} ciclohexil)oxi]tetrahydro-2H-piran no Exemplo 8, etapa D. O composto do título foi isolado como um óleo laranja, 473 mg, 71,9 %. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,37 (s, 12 H) 1,53-1,71 (m, 4 H) 1,73 -1,82 (m, 1 H) 1,82-1,93 (m, 1 H) 2,54 (s, 3 H) 3,55 - 3,63 (m, 1 H) 3,89 - 3,96 (m, 1 H) 4,69 (d, J = 12,69 Hz, 1 H) 4,78 (t, J = 3,51 Hz, 1 H) 4,86 (d, J = 12,89 Hz, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 7,71 - 7,76 (m, 3 H).

Etapa

C:

(2R)-4-[4-{4-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]-3-metilfenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

5-[2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]isoxazol foi convertido ao produto do título seguindo o procedimento delineado para (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-

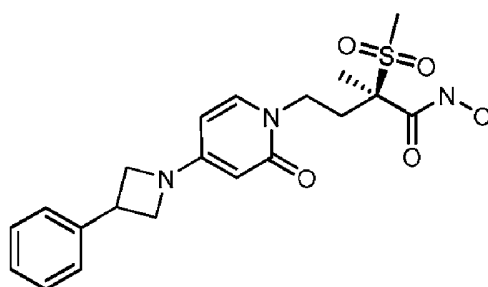
4-[2-oxo-4-(4-{[cis-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi}fenil)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida no Exemplo 8 etapa E. Isolou-se espuma amarela bruta, 488 mg, 110 % (impuro). LCMS 642 (M-1)
Etapa D:

N-Hidroxi-4-[4-{4-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]-3-metilfenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

(2R)-4-[4-{4-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]-3-metilfenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida foi convertida a produto do título seguindo o procedimento delineado para (2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(cis-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida no Exemplo 8, etapa F. Isolou-se o composto do título como um sólido ocre, 256,5 mg, 77,3 %. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,73 (s, 3 H) 2,37 - 2,45 (m, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 2,62 - 2,70 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,99 - 4,08 (m, 1 H) 4,33 - 4,41 (m, 1 H) 4,72 (s, 2 H) 6,76 (s, 1 H) 6,96 (s, 2 H) 7,67 (dd, J = 8,20, 1,56 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,86 (d, J = 8,20 Hz, 2 H). LCMS 476 (M+1).

Exemplo 64

(2R)-N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(3-fenilazetidín-1-il)piridin-1(2H)-il]butanamida



Etapa

A:

2(R)-2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(3-fenilazetidín-1-il)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

(2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, T6, que pode ser produzida como na Preparação 2B (309 mg, 0,620 mmol), 3-fenilazetidina (185 mg, 1,39 mmol), *terc*-butóxido de potássio (209 mg, 1,86 mmol), e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (26 mg, 0,025 mmol) e $\pm$ BINAP (23 mg, 0,037 mmol) foram combinados num balão, colocados sob vácuo e abertos ao azoto. 1,2-dimetoxietano desoxigenado (3,0 ml) e trietilamina (43 μ L, 0,310 mmol) foram adicionados e a reação foi colocada a vácuo e aberta ao azoto três vezes e então aquecida a 80 °C sob azoto durante a noite. A reação foi arrefecida, diluída com diclorometano e metanol e evaporada a vácuo em sílica gel. Cromatografia em sílica gel com um gradiente de diclorometano-metanol (1 %-20 %) eluiu (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(3-fenilazetidín-1-il)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida como um óleo amarelo (192 mg, 61,7 %). LCMS 504 (M+1).

Etapa

B:

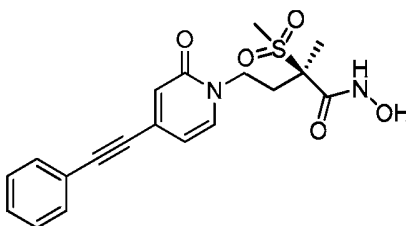
(2R')-N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-(3-fenilazetidín-1-il)piridin-1(2H)-il}butanamida

(2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(3-fenilazetidín-1-il)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida foi convertida a produto do título seguindo o procedimento delineado para (2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(*cis*-4-hidroxíciclohexil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida no Exemplo 8, etapa F. Isolou-se composto do título como um sólido branco, 55,0 mg, 34,8 %. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,67 (s, 3 H) 2,23-2,38 (m, 1 H) 2,41 -2,55 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 3,70 - 3,87 (m, 1 H) 3,95 - 4,05 (m, 3

H) 4,07 - 4,21 (m, 1 H) 4,35 - 4,48 (m, 2 H) 5,28 - 5,34 (m, 1 H) 5,82 - 5,93 (m, 1 H) 7,21 - 7,30 (m, 1 H) 7,33 - 7,38 (m, 3 H) 7,38 - 7,46 (m, 2 H). LCMS 420 (M+1)

Exemplo 65

(2R)-N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il]butanamida



Etapa

A:

(2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

(2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, T6, que pode ser produzida como na Preparação 2B (200 mg, 0,401 mmol) foi dissolvido em tetrahidrofurano (5 ml) e diisopropiletilamina (2 ml) em temperatura ambiente. A solução foi desgaseificada com azoto ao longo de um 5 minuto período. Paládio tetrakis (23,3 mg, 0,020 mmol), iodeto de cobre (7,80 mg, 0,040 mmol), e fenilacetileno (49,1 mg, 0,481 mmol) foram adicionados à reação. A reação foi deixada a agitar em temperatura ambiente durante 3 horas sob uma atmosfera de azoto. A reação foi diluída com acetato de etilo (200 ml) e foi extraída com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio (100 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio, e evaporada a vácuo. O material bruto foi purificado via cromatografia em sílica, usando 50 % - 100 % [acetato de etilo / hexanos] como o solvente de gradiente de eluição. As frações alvo foram combinadas e concentradas a vácuo para proporcionar um óleo incolor viscoso que cristalizou após repouso. Rendimento de 107 mg, 57 %. MS (APCI) m/z 471.5 (M-H) ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO- d) δ ppm 1,57- 1,65 (m, 2

H) 1,69 (d, $J = 1,95$ Hz, 3 H) 1,71 -1,98 (m, 4 H) 2,30- 2,42 (m, 1 H) 2,43 - 2,55 (m, 1 H) 3,19 (d, $J = 3,32$ Hz, 3 H) 3,56 - 3,69 (m, 1 H) 3,97 - 4,06 (m, 1 H) 4,13 - 4,25 (m, 1 H) 4,26 - 4,36 (m, 1 H) 5,16 (dt, $J = 16,00, 2,63$ Hz, 1 H) 6,34 (dd, $J = 7,02, 1,76$ Hz, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 7,29 (d, $J = 7,02$ Hz, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 3 H) 7,52 (dd, $J = 7,32, 1,85$ Hz, 2H) 12,00 (s 1, 1 H)

Etapas

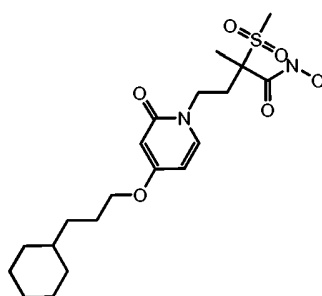
B:

(R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il} butanamida

Uma solução de HCl aquoso a 1,0 M (10 ml) foi adicionada lentamente a uma solução de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (107 mg, 0,226 mmol) em 1,4- dioxano (20 ml) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi deixada a agitar em temperatura ambiente durante a noite. Após 18 horas, a reação foi concentrada para baixar o volume a então redissolvida em metanol (20 ml) e concentrada a vácuo para proporcionar um sólido amarelo claro. Rendimento de 71 mg, 81 %. MS (APCI) m/z 389,4 (M+H), ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,46 (nenhum, 3 H) 1,53 (s, 3 H) 2,03 - 2,17 (m, 1 H) 2,33 - 2,45 (m, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 3,71 (td, $J = 11,90, 4,88$ Hz, 1 H) 3,96- 4,14 (m, 1 H) 6,35 (dd, $J = 6,93, 1,85$ Hz, 1 H) 6,56 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 3 H) 7,51 -7,61 (m, 2 H) 7,69 (d, $J = 7,02$ Hz, 1 H) 11,05 (s 1, 1 H)

Exemplo 66

4-[4-(3-Ciclohexilpropoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida



Etapa A: etilo
4-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato

4-[4-(Benziloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo (2,4 g, 5,9 mmol) que pode ser preparado pelo mesmo método revelado no Exemplo 51, etapa A, foi dissolvido em etanol (100 ml) e arrefecido com um banho de gelo seco/acetona. À solução arrefecida foi adicionado catalisador de Pearlman (2,0 g) e ciclohexeno (9,0 ml, 88,4 mmol) então aquecido até 85 °C durante 3 horas. A mistura de reação foi arrefecida até a TA e filtrada através de celite (aproximadamente 2 polegadas [5,08 cm]) para remover catalisador. A celite foi lavada com mais 100 ml de etanol. O filtrado foi então concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi seco sob vácuo para proporcionar um sólido cinza claro. (1,75g, 94 %). MS (LC/MS) m/z 318,1 (M+1) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (t, J = 7,02 Hz, 3 H) 1,56 (s, 3 H) 2,02 - 2,26 (m, 1 H) 2,33-2,48 (m, 1 H) 3,14 (s, 3 H) 3,67- 3,84 (m, 1 H) 3,84 - 4,02 (m, 1 H) 4,13 (dd, J = 7,02, 4,49 Hz, 2 H) 5,55 (d, J = 2,54 Hz, 1 H) 5,85 (dd, J = 7,42, 2,54 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 7,42 Hz, 1 H)

Etapa B: ácido
4-[4-(3-ciclohexilpropoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoico

4-(4-Hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo (285 mg, 0,898 mmol) foi pesado num frasco com tampa com septos de 20 ml com THF (10 ml) adicionado. A este foi adicionado 3-ciclohexil-1-propanol (0,191 ml, 1,26 mmol), seguido de trifenilfosfina (330 mg, 1,21 mmol). A mistura de reação foi agitada a TA durante 20 minutos e então DIAD (0,248ml, 1,26 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 72 horas a TA, foi então diluída com acetato de etilo (100 ml) e lavada com bicarbonato de sódio saturado (50 ml). O produto foi re-extraído com acetato de etilo (100 ml). As fases orgânicas foram combinadas, secas em sulfato de

sódio, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi dissolvido em dioxano (6 ml) e etanol (6 ml). A esta foi adicionado uma solução aquosa 2,0 M de LiOH (2,6ml, 5,3 mmol). A mistura de reação foi agitada a TA durante a noite, então foi diluída com 30 ml de água e lavada com acetato de etilo (2x50 ml) para remover qualquer TPPO. A fase aquosa foi ajustada até o pH-2 com HCl a 1 N (10 ml) e o produto foi extraído com acetato de etilo (3x50 ml). As fases orgânicas foram combinadas, secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas para proporcionar o composto do título como um sólido branco (190 mg, 51 %). MS (LC/MS) m/z 414,1 (M+1) ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,81 - 1,08 (m, 2 H) 1,16 - 1,44 (m, 6 H) 1,72 (s, 9 H) 2,01 (s, 1 H) 2,29 - 2,47 (m, 1 H) 2,48 - 2,68 (m, 1 H) 3,18 (s, 3 H) 4,04 (s, 2 H) 4,07 - 4,17 (m, 1 H) 4,22 - 4,37 (m, 1 H) 5,97 - 6,12 (m, 1 H) 6,25 - 6,36 (m, 1 H) 7,57 - 7,73 (m, 1 H)

Etapa

C:

4-[4-(3-ciclohexilpropoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

Ácido

4-[4-(3-ciclohexilpropoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoico (190 mg, 0,451 mmol) e CDMT (95,6 mg, 0,539 mmol) foram carregados num balão. O balão foi esguichado com azoto e 2-MeTHF (10 ml) foi adicionado, seguido de NMM (64 μL , 0,581 mmol). A mistura de reação foi agitada a TA durante 1 hora. O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (64 mg, 0,539 mmol) foi adicionada à mistura de reação e agitada durante 16 horas a TA. Água (25 ml) foi adicionada, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x50 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas a vácuo. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel (70 % de heptano:30 % de acetato de etilo to 100 % de acetato de etilo) para proporcionar um sólido branco (220 mg, 79 %). MS (LC/MS) m/z 511,1 (M-1) ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,93 (t, J = 7,02 Hz, 3 H) 1,12 - 1,42 (m, 9 H) 1,49- 1,99 (m, 10 H) 2,25-2,43

(m, 1 H) 2,45 - 2,64 (m, 1 H) 3,12 (d, $J = 5,07$ Hz, 3 H) 3,51 - 3,68 (m, 2 H) 3,82-4,03 (m, 4H) 4,08-4,26 (m, 2 H) 5,03-5,14 (m, 1 H) 5,94 (d, $J = 2,54$ Hz, 1 H) 6,07-6,21 (m, 1 H) 7,45-7,60 (m, 1 H).

Etapa

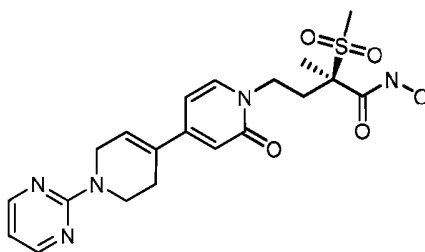
D:

4-[4-(3-ciclohexilpropoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

4-[4-(3-Ciclohexilpropoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (220 mg, 0,429 mmol) foi dissolvida em dioxano (4 ml), DCM (4 ml) e água (2 ml). A esta foi adicionada uma solução a 4,0 M de HCl em dioxano (1,0 ml, 4,29 mmol) e foi agitada a TA durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e tornado azeotrópica com IPA (2x5 ml) para proporcionar um sólido branco (100 mg, 54,4 %). MS (LC/MS) m/z 429,1 (M+1) ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,83-1,06 (m, 3H) 1,19-1,40 (m, 6H) 1,41 (s, 2H) 1,64- 1,90 (m, 4H) 2,31 -2,41 (m, 1 H) 2,61 - 2,79 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,60 (s, 1 H) 3,63 - 3,71 (m, 1 H) 3,86 - 3,99 (m, 2 H) 4,04 (s, 1 H) 4,11 (d, $J = 8,00$ Hz, 3 H) 4,25 - 4,41 (m, 1 H) 6,29 (s, 1 H) 6,53 - 6,68 (m, 1 H) 7,83 - 7,93 (m, 1 H)

Exemplo 67

(2R)-N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-1'-pirimidin-2-il-1',2',3',6'-tetrahydro-4,4'-bipiridin-1(2H)-il) butanamida



Etapa

A:

2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]pirimidina

A um balão que contém trifluorometanossulfonato de 1-pirimidin-2-il-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo (300 mg, 0,970 mmol) (*pode ser preparado de acordo com os procedimentos no Pedido Internacional PCT 2006124897*), bis(pinacolato)diboro (296 mg, 1,16 mmol), acetato de potássio (288 mg, 2,91 mmol), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (16 mg, 0,029 mmol) e complexo de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (I I) diclorometano (71 mg, 0,097 mmol) foi adicionado 1,4- dioxano desoxigenado (5,0 ml). A reação foi colocada sob vácuo e aberta ao azoto três vezes e então aquecida a 80 °C sob azoto durante a noite. A reação foi arrefecida e purificada diretamente por meio de cromatografia em sílica gel com 6:1 heptano-acetato de etilo para dar 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]pirimidina como um sólido amarelo (210 mg, 75,4 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,29 (s, 12 H) 2,25 - 2,44 (m, 2 H) 3,89 (t, J = 5,66 Hz, 2 H) 4,24 - 4,29 (m, 1 H) 6,42 - 6,54 (m, 1 H) 6,58 - 6,69 (m, 1 H) 8,21 - 8,40 (m, 2 H). LCMS: 288,4 M+1.

Etapa

B:

(2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-1'-pirimidin-2-il-1',2',3',6'-tetrahidro-4,4'-bipiridin-1(2H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida

(2R)-4-(4-iodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida, T6, que pode ser produzida como na Preparação 2B (310 mg, 0,622 mmol), 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]pirimidina (210 mg, 0,731 mmol), carbonato de potássio (430 mg, 3,11 mmol), e Pd EnCat™ (159 mg, 0,062 mmol) foram combinados num balão, colocados sob vácuo e abertos ao azoto. 1,4- dioxano

desoxigenado (4,0 ml) e água (1,0 ml) foram adicionados e a reação foi colocada a vácuo e aberta ao azoto três vezes e então aquecida a 80 °C sob azoto durante 16 horas. A mistura de reação foi arrefecida, diluída com acetato de etilo e filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado em sílica gel a vácuo. Cromatografia em sílica gel com um gradiente de diclorometano-metanol (1 %-20 %) proporcionou (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-1'-pirimidin-2-il-1',2',3',6'-tetrahydro-4,4'-bipiridin-1(2H)-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida como um óleo castanho (140 mg, 42,5 %). LCMS 530 (M-1).

Etapas

C:

(2R)-N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-1'-pirimidin-2-il-1',2',3',6'-tetrahydro-4,4'-bipiridin-1(2H)-il) butanamida

(2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-1'-pirimidin-2-il-1',2',3',6'-tetrahydro-4,4'-bipiridin-1(2H)-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) butanamida (140 mg, 0,253 mmol) foi convertida a produto do título seguindo o procedimento delineado

para

(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(cis-4-hidrox ciclohexil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)

butanamida no Exemplo 8, etapa F. Isolou-se composto do título como um sólido branco pérola (94,8 mg 80,5 %). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,70 (s, 3 H) 2,29 - 2,42 (m, 1 H) 2,55 - 2,67 (m, 1 H) 2,68 - 2,78 (m, 2 H) 3,10 (s, 3 H) 3,93 - 4,04 (m, 1 H) 4,17 (t, J = 5,76 Hz, 2 H) 4,26 - 4,37 (m, 1 H) 4,49 - 4,55 (m, 2 H) 6,62 (s 1, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 6,74 - 6,85 (m, 1 H) 7,07 (t, J = 5,37 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 8,67 (d, J = 5,46 Hz, 2 H). LCMS: 448 (M+1).

Exemplos 68-A a 68-U

Os seguintes compostos podem ser feitos seguindo os procedimentos descritos no presente documento. Os produtos são tipicamente derivados de um acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura com desproteção opcional de um grupo protetor

de ácido hidroxâmico terminal. Os métodos usados para descrever a síntese dos precursores ou parceiros de acoplamento tais como ácidos ou ésteres borônicos são conhecidos aos peritos na especialidade.

Quadro 3

Número do Exemplo	NOME IUPAC	Tempo de Retenção	Íon de massa ¹	Pureza	RMN
E68-A	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-[4-(2-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida		415	100	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,74 (s, 3 H) 2,31 - 2,55 (m, 1 H) 2,64 - 2,83 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 3,96 - 4,24 (m, 1 H) 4,30 - 4,59 (m, 1 H) 7,17 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 7,23-7,29 (m, 1 H) 7,52-7,63 (m, 2 H) 7,78-7,86 (m, 1 H) 7,89-7,96 (m, 1 H)
E68-B	(2R)-4-[4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida		415 (m-1)		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-J ₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,11 - 2,21 (m, 1 H) 2,38 - 2,48 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,76 (td, J = 11,95, 4,78 Hz, 1 H) 4,11 (td, J = 11,81, 5,07 Hz, 1 H) 6,69 (dd, J = 7,12, 2,05 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 7,60 - 7,65 (m, 1 H) 7,67 - 7.
E68-C	(2R)-4-[4-(3,4-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida		433	100	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-J ₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,16 (td, J = 12,20, 5,07 Hz, 1 H) 2,38 - 2,48 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 3,76 (td, J = 11,90, 4,88 Hz, 1 H) 4,12 (td, J = 11,85, 4,98 Hz, 1 H) 6,70 (dd, J = 7,12, 2,05 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 0,98 Hz)

Número do Exemplo	NOME IUPAC	Tempo de Retenção	Índice de massa ¹	Pureza	RMN
E68-D	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida	0,48	448	100	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,18 (td, J = 12,05, 4,98 Hz, 1 H) 2,40 - 2,48 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,77 (td, J = 12,15, 5,37 Hz, 1 H) 4,08 - 4,19 (m, 1 H) 6,72 (dd, J = 7,22, 2,15 Hz, 1 H) 6,79 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 7,22 Hz, 1 H) 7,84
E68-E	(2R)-4-[4-(2-cloro-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,55	413	100	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-J ₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H) 2,15 (td, J = 12,20, 5,07 Hz, 1 H) 2,37 (s, 3 H) 2,38 - 2,45 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,74 (td, J = 12,00, 4,68 Hz, 1 H) 4,10 (td, J = 11,90, 5,07 Hz, 1 H) 6,30 (dd, J = 7,02, 1,95 Hz, 1 H) 6,35 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,21
E68-F	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-isoxazol-3-ilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,46	432	100	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,11 - 2,23 (m, 1 H) 2,38 - 2,46 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,71 - 3,82 (m, 1 H) 4,06 - 4,21 (m, 1 H) 6,72 (dd, J = 7,02, 2,15 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 7,24 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,89
E68-G	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-propionilfenil)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,47	421	94	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1,07 (t, J = 7,22 Hz, 3 H) 1,55 (s, 3 H) 2,09 - 2,21 (m, 1 H) 2,36 - 2,45 (m, 1 H) 3,05 (q, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 3,74 (td, J = 12,10, 4,49 Hz, 1 H) 4,05 - 4,15 (m, 1 H) 6,67 (dd, J = 7,02, 2,15 Hz, 1 H) 6,76 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 7,7

Número do Exemplo	NOME IUPAC	Tempo de Retenção	Íon de massa ¹	Pureza	RMN
E68-H	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-(cis-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,45	449	100	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (s, 3 H) 1,54 (s, 3 H) 2,02 - 2,19 (m, 3 H) 2,26 - 2,44 (m, 3 H) 2,93 - 3,07 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,71 (td, J = 12,00, 4,68 Hz, 1 H) 4,03 - 4,14 (m, 1 H) 5,01 (s, 1 H) 6,61 (dd, J = 7,12, 2,05 Hz, 1 H) 6,66 (d, J = 2,15 Hz)
E68-I	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida	0,56	433	100	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-dg) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,17 (ddd, J = 12,83, 11,56, 4,88 Hz, 1 H) 2,41 - 2,48 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,78 (td, J = 11,90, 4,88 Hz, 1 H) 4,13 (td, J = 11,85, 4,98 Hz, 1 H) 6,69 (dd, J = 7,12, 2,05 Hz, 1 H) 6,79 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 7,80 - 7,8
E68-J	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{3-metil-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-2-(metilsulfonil) butanamida	0,52	446	100	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,59 (s, 3 H) 2,01 (s, 3 H) 2,20 (td, J = 12,29, 4,88 Hz, 1 H) 2,44 (td, J = 12,05, 4,59 Hz, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 3,78 (td, J = 11,90, 4,68 Hz, 2 H) 4,16 (td, J = 11,76, 4,98 Hz, 1 H) 6,27 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 7,57 (d, J = 8,78 Hz, 2 H)
E68-K	(2R)-4-(4-ciclohex-1-en-1-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		369		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,54 (s, 14 H) 1,60 - 1,66 (m, 8 H) 1,69 - 1,77 (m, 9 H) 2,09 - 2,15 (m, 8 H) 2,21 - 2,29 (m, 9 H) 2,36 (dd, 4 H) 2,74 (dd, 4 H) 3,04 (s, 13 H) 4,11 (dd, 4 H) 4,21 (dd, 4 H) 5,97 - 6,01 (m, 4 H) 7,51 - 7,54 (m, 4 H) 7,5

Número do Exemplo	NOME IUPAC	Tempo de Retenção	Índice de massa ¹	Pureza	RMN
E68-L	(2R)-4-(4-ciclohept-1-en-1-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		383		¹ H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,50 (s 1, 1 H) 1,51 - 1,55 (m, 1 H) 1,55 - 1,58 (m, 1 H) 1,67 (s, 3 H) 1,74 - 1,80 (m, 1 H) 1,78 - 1,81 (m, 1 H) 1,82 - 1,89 (m, 1 H) 2,17 - 2,28 (m, 1 H) 2,26 - 2,31 (m, 1 H) 2,31 - 2,36 (m, 1 H) 2,38 - 2,42 (m, 1
E68-M	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(3-hidroxyciclobutil)metil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,43	449	100	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,19 (t, 2 H) 1,55 - 1,70 (m, 2 H) 1,72 (s, 3 H) 1,96 - 2,13 (m, 1 H) 2,33 - 2,46 (m, 3 H) 2,53 - 2,66 (m, 1 H) 2,73 - 2,84 (m, 2 H) 3,13 (s, 3 H) 3,56 - 3,68 (m, 1 H) 3,88 - 3,99 (m, 1 H) 3,99 - 4,11 (m, 1 H) 4,23 - 4,
E68-N	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{6-[(1S)-1-hidroxietil]-2-naftil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,45	459	100	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 - 1,52 (m, 3 H) 1,60 (s, 3 H) 2,13 - 2,30 (m, 1 H) 2,38 - 2,49 (m, 1 H) 3,13 (s, 3 H) 3,69 - 3,91 (m, 1 H) 4,04 - 4,24 (m, 1 H) 4,85 - 5,02 (m, 1 H) 5,34 (d, J = 4,10 Hz, 1 H) 6,81 - 6,85 (m, 1 H) 6,87 (d, J = 1,95 Hz, 1 H)
E68-O	N-hidroxi-4-[4-(6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftale n-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,36	435	100	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 1,54 (s, 3 H) 1,59 - 1,69 (m, 2 H) 1,81 - 1,98 (m, 1 H) 2,03 - 2,23 (m, 1 H) 2,28 - 2,40 (m, 2 H) 2,61 - 2,79 (m, 2 H) 2,82 - 2,97 (m, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 3,58 - 3,79 (m, 1 H) 4,01 - 4,17 (m, 1 H) 4,74 - 4,82 (m, 1 H) 6,52 -

Número do Exemplo	NOME IUPAC	Tempo de Retenção	Índice de massa ¹	Pureza	RMN
E68-P	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-[2-oxo-4-(5-fenil-2-tienil)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,61	447	100	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,09 - 2,26 (m, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 3,64 - 3,83 (m, 1 H) 4,05 - 4,17 (m, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 6,67 - 6,71 (m, 1 H) 7,31 - 7,42 (m, 1 H) 7,46 (s, 2 H) 7,62 (d, J = 3,90 Hz, 1 H) 7,70 - 7,76 (m,
E68-Q	N-hidroxi-4-[4-(4-(1-hidroxietil)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida	0,29	409	100	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 (s, 3H) 1,47 (s, 3 H) 2,08-2,21 (m, 1 H) 2,24- 2,37 (m, 1 H) 3,02 (s, 3 H) 3,64 -3,73 (m, 1 H) 4,07-4,17 (m, 1 H) 4,66-4,76 (m, 1 H) 5,19 (s, 1, 1 H) 6,53-6,62 (m, 2H) 7,34 - 7,43 (m, 2 H) 7,56-7,66 (m, 3H)
E68-R	N-hidroxi-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-indol-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonyl)butanamida	0,51	418	100	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,74 (s, 3 H) 2,36-2,50 (m, 1 H) 2,68 (s, 1 H) 3,14 (s, 3H) 3,86 (s, 3 H) 3,90-4,14 (m, 1 H) 4,22- 4,44 (m, 1 H) 6,65-6,76 (m, 2 H) 6,80 (s, 1 H) 7,03-7,17 (m, 1 H) 7,23-7,35 (m, 1 H) 7,46 (d, J = 8,39 Hz, 1 H)
E68-S	4-[4-(2-ciclopentiletoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida		401		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,09 - 1,33 (m, 2 H) 1,49-1,64 (m, 2 H) 1,62 - 1,75 (m, 5 H) 1,75 - 1,92 (m, 4H) 1,91 -2,07 (m, 1 H) 2,25-2,42 (m, 1 H) 2,45- 2,62 (m, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 3,76 - 3,95 (m, 1 H) 4,04 (t, J = 6,54 Hz, 2 H) 4,13-4,29

Número do Exemplo	NOME IUPAC	Tempo de Retenção	Íon de massa ¹	Pureza	RMN
E68-T	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-[2-oxo-4-(2-fenyletoxi)piridin-1(2H)-il]butanamida		409		¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,69 (s, 3 H) 2,24 - 2,41 (m, 1 H) 2,61 - 2,76 (m, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 3,13 (t, J = 6,63 Hz, 2 H) 3,87-3,99 (m, 1 H) 4,04 (s, 1 H) 4,26-4,41 (m, 2 H) 6,28 (d, J = 2,73 Hz, 1 H) 6,51 - 6,63 (m, 1 H) 7,16- 7,27 (m, 1 H) 7
E68-U	4-[4-(4-acetilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl) butanamida	0,31	407	100	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,17 (ddd, J = 12,83, 11,56, 5,07 Hz, 1 H) 2,40-2,49 (m, 1 H) 2,62 (s, 3 H) 3,11 (s, 3 H) 3,77 (td, J = 11,95, 4,78 Hz, 1 H) 4,13 (td, J = 11,90, 5,07 Hz, 1 H) 6,70 (dd, J = 7,22, 2,15 Hz, 1 H) 6,79 (d, J = 2,15 Hz, 1
Nota de rodapé ¹ -Espet de Massa,- Veja-se Método A como descrito no Quadro 5 infra.					

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

Com a finalidade de avaliar a atividade biológica dos compostos, ensaios *in vitro* selecionados foram conduzidos nos compostos selecionados. Um dos ensaios mediu a capacidade dos compostos para romper a síntese de lipopolissacárido, LPS, que é um componente da membrana externa de bactérias Gram negativas. A interrupção desta síntese é letal às bactérias. O ensaio determinou a capacidade do composto para inibir LpxC₁ que é a primeira enzima na via de biossíntese para LPS (medido como IC₅₀). Adicionalmente, MICs (concentrações inibidoras mínimas) foram determinadas para diversas bactérias. Os protocolos específicos são descritos a seguir:

A) Ensaio de IC₅₀, enzima LpxC de *P. aeruginosa* (marcado como IC₅₀ de enzima LpxC de PA):

A determinação de IC₅₀ no ensaio de enzima LpxC foi levada a cabo de uma maneira similar a essa descrita por Malikzay et

al no 2006 Poster, Screening LpxC (UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-GlcNAc deacetylase) using BioTrove RapidFire HTS Mass Spectrometry (aNew Lead Discovery and bInflammation and Infectious Disease, cStructural Chemistry, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ 07033, (BioTrove, Inc. 12 Gill St., Suite 4000, Woburn, MA 01801). Com brevidade, a enzima LpxC de *Pseudomonas aeruginosa* (0,1 nM) purificada a partir de bactérias que sobre-expressam *E. coli* foi incubada a 25 °C num volume final de 50 ul que contém 0,5 uM de UDP-3-O-(R-3-hidroxidecanoil)-N-acetilglucosamina, 1 mg/ml de BSA, e 50 mM de tampão fosfato de sódio, pH 8,0 na presença e ausência de composto inibidor. No final de 1 hora, 5 ul de HCl a 1 N foi adicionado para interromper a reação enzimática; as placas foram centrifugadas, e então processadas com o Sistema de Espetrometria de Massa BioTrove Rapidfire HTMS. Um controlo sem enzima foi usado no cálculo dos valores de IC₅₀ a partir da percentagem dos valores de conversão.

B) Determinações de MIC:

A atividade antibacteriana *in vitro* dos compostos descritos nos Exemplos foi avaliada por meio de teste da concentração inibidora mínima (MIC) de acordo com as diretrizes da Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, antigamente NCCLS). Veja-se: Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition. Documento CLSI M7-A7 [ISBN 1-56238-587-9]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pensilvânia 19087-1898 EUA, 2006; também Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S18 [ISBN 1-56238-653-0], Clinical and Laboratory Standards Institute.

As seguintes estirpes bacterianas foram usadas nestas determinações de MIC:

- 1) *Pseudomonas aeruginosa* U1-18: Estirpe do tipo selvagem, marcado como PA-7 nos Quadros 4 e 5;
- 2) *Acinetobacter baumannii/haemolyticus*: Isolado clínico resistente a múltiplos fármacos marcado como AB-3167 nos Quadros 4 e 5;
- 3) *Escherichia coli* EC-1: VOGEL, estirpe virulenta de ratinho marcada como EC-1 nos Quadros 4 e 5;
- 4) *Klebsiella pneumoniae*: Isolado resistente a ciprofloxacina, expressa beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), isolado clínico, marcado como KP-3700 nos Quadros 4, e 5.

O Quadro 4 a seguir mostra os resultados que foram obtidos com os produtos finais descritos nos Exemplos 1-69U. Se uma célula particular for deixada em branco, então os dados não estão disponíveis nesse momento.

A Coluna 1 corresponde ao Número do Exemplo, a coluna 2 proporciona o nome IUPAC, a coluna 3 proporciona os resultados do ensaio de enzima LpxC descrito acima, e as colunas 4-7 proporcionam os dados de MIC como descrito acima.

Quadro 4

Exemplo	Nome IUPAC	PA: IC50	AB-3167	EC-1	KP-3700	PA-7
1	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[(2-oxo-4-[(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)piridin-1(2H)-il])butanamida]	0,000184	>64,0	0,5	2	2
2	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[(3-oxo-4-[(E)-2-fenilvinil]piridin-1(2H)-il])butanamida	0,000414	64	0,5	1	2
3	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[(2-oxo-4-(2-feniletil-1)piridin-1(2H)-il])butanamida	0,000037	64	1	2	4
4	5-[4-[(3-{4,4-difluoropiperidin-1-il}propoxil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	<0,00100	>64,0	1	2	4
5	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[(4-(cis-3-hidroxiciclobutil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000083	>64,0	4	8	2
6	N-hidroxi-4-[4-[(4-(3-hidroxiciclobutil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000272	>64,0	4	16	4
7	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[(4-[(4-hidroxiciclobexil)oxil]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00022	64	1	>64,0	2
8	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[(4-[(cis-4-hidroxiciclobexil)metoxil]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000187	>64,0	0,5	2	1
9	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[(4-[(trans-4-hidroxiciclobexil)metoxil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000122	32	0,25	2	1
10	(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-[(trans-4-hidroxiciclobexil)metoxil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000154	>64,0	0,25	2	1
10-A	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[(4-[(4-hidroxi-4-metilciclobexil)oxil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000201	>64,0	0,25	2	1
10-B	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[(4-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)metoxil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000106	>64,0	0,5	4	1
10-C	(2R)-4-[4-(4-(3-clanopropoxil)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000118	>64,0	0,5	2	1
10-D	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[(4-[(3-(hidroximetil)ciclobutil)metoxil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000755	>64,0	0,25	2	1
10-E	N-hidroxi-4-[4-[(4-[(4-hidroxi-4-metilpentil)oxil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		>64,0	0,5	8	2

Exemplo	Nome IUPAC	PA:IC50	AB-3167	EC-1	KP-3700	PA-7
10-F	N-Hidroxi-4-[4-[(3-(hidroximetil)ciclooctil)oxil]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		64	0,5	4	2
10-G	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[(4-[(4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxil]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000376	64	0,5	4	2
10-H	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[(4-[(3-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclooctil)oxil]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000443	>64,0	1	8	2
10-I	(2R)-4-[4-(3-fluoro-4-[(4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxil]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000309	>64,0	0,5	8	2
10-J	N-Hidroxi-4-[4-[(4-(2-hidroxi-3-metilpropoxil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	4	16	8
10-K	(2R)-4-[4-[(4-[(3,4-dihidroxi-4-metilpentil)oxil]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-3-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	>0,100	>64,0	8	64	8
10-L	(2R)-4-[4-(3-fluoro-4-[(cis-4-hidroxiciclohexil)metoxil]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000508	>64,0	0,25	2	1
11	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metiletil)fenil]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000264	64	8	8	1
12	(2R)-4-[4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-3-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	16	32	16
13	(2R)-4-[4-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000746	>64,0	0,5	1	0,5
14	(2R)-4-[4-(3,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000255	>64,0	0,5	1	0,5
15	(2R)-4-[4-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000402	>64,0	0,5	1	0,5
16	(2R)-N-hidroxi-3-metil-4-[4-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000673	>64,0	0,5	1	0,5
17	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000186	>64,0	0,5	1	0,5
18	(2R)-4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0003	>64,0	>64,0	2	1

Exemplo	Nome IUPAC	PA:IC50	AB-3167	EC-1	KP-3700	PA-7
19	{(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-(4-(2-metil-2-indol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil)-N-hidr	0,000169	>64,0	1	4	2
20	butanamida					
20	{(2R)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidr	0,000132	>64,0	0,25	0,5	0,25
21	oxi-2-metil- 2-(metilsulfonil) butanamida					
21	{(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-bid	0,000095	32	0,125	0,25	0,25
22	roxil-2-metil- 2-(metilsulfonil) butanamida					
22	{(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(2-metilpirimidin-4-il)fenil]-2-	0,000432	>64,0	2	8	4
23	oxopiridin-1 (2H)-il}- 2-(metilsulfonil) butanamida					
23	{(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(3,3,6-trif	0,000393	>64,0	2	64	2
24	luorofenil)piridin-1(2H)-il]butanamida					
24	{(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-	0,000336	>64,0	1	8	2
25	2-oxopiridin-1(2H)-il]- 2-(metilsulfonil) butanamida					
25	{(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(4-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)fenil)-	0,000298	>64,0	1	2	2
26	2-oxopiridin-1(2H)-il]- 2-(metilsulfonil) butanamida					
26	{(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-(4-[4-(5-metil-2,4-oxadiazol-3-il)fenil	0,037				
27	il]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil) butanamida					
27	{(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil)-2-	0,000256	>64,0	16	32	4
28	oxopiridin-1 (2H)-il)- 2-(metilsulfonil) butanamida					
28	{(2R)-4-[4-(4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)	0,0000364	>64,0	0,25	1	0,5
29	-il)-N-hidroxi-2-metil- 2-(metilsulfonil) butanamida					
29	oxil)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	<0,00100	>64,0	0,5	2	4
30	N-hidroxi-4-[4-(4-(3-hidroxiisopropoxi					
30	fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-	0,000152	>64,0	2	16	4
31	butanamida					
31	N-hidroxi-4-[4-(4-(3-hidroxiisopropil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il	0,000267	>64,0	8	16	4
32	]-2-metil- 2-(metilsulfonil) butanamida					
32	{(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-(2-(3-hidroxiciclobutil)etoxi)fenil]-2-o	0,0000118	>64,0	0,25	1	1
33	xopiridin-1(2H)-il]-2- metil-2-(metilsulfonil) butanamida					
33	4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1	0,000625	>64,0	1	4	2
34	{(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil- 2-(metilsulfonil) butanamida					
34	N-hidroxi-4-[4-(6-metoxi-2-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-met	0,000094	8	<0,0600	0,5	1
34	il- 2-(metilsulfonil) butanamida					

Exemplo	Nome IUPAC	PA: IC50	AB-3167	EC-1	KP-3700	PA-7
35	8-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-(4-piridin-4-il)-etil}piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000107	>64,0	0,5	4	2
36	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-quinolin-7-il}piridin-1(2H)-il] butanamida	0,000912	>64,0	4	8	8
37	8-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(2-piridin-4-il)etoxi]fenil} piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000055	>64,0	0,5	2	4
38	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000333	>64,0	0,06	0,125	0,5
39	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-(4-pirimidin-2-il)fenil}piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000140	>64,0	0,5	1	2
40	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,0000482	>64,0	0,03	0,06	0,25
41	(2R)-4-[4-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000322	>64,0	1	4	0,5
42	(2R)-4-[4-(3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000589	>64,0	2	4	1
43	(2R)-4-[4-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00011	>64,0	1	2	0,5
44	(2R)-4-[4-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000166	>64,0	0,015	2	1
45	(2R)-4-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000112	>64,0	0,35	0,5	0,5
46	(2R)-4-[4-(2,3-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000107	>64,0	0,25	0,5	0,5
47	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(tetrahidro-2H-piraz-4-il)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000362	>64,0	0,5	4	2
48	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-{(2-metoxietil)tio}fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000561	>64,0	0,25	1	1
49	(2R)-4-[4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000133	>64,0	0,125	0,25	0,25
50	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-(2,3,4-trifluorofenil)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000133	64	0,5	1	0,5

Exemplo	Nome IUPAC	PA:IC50	AB-3167	EC-1	KP-3700	PA-7
51	4-[[4-(benzilosil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida		>64,0	16	32	16
52	N-hidroxi-2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	2	4	4
53	4-(4-ciclohexal-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	16	64	8
54	2-metil-N-hidroxi-2-(metilsulfonil)-4-(3-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanamida	64		16	>64,0	16
55	(2R)-4-(3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000606	>64,0	8	8	1
56	(2R)-4-(3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000455	>64,0	4	4	1
57	2-(metilsulfonil)-N-hidroxi-2-metil-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanamida		16	8	16	64
58	(2R)-N-hidroxi-4-[[4-(4-metoxi-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000125	>64,0	0,03	0,25	0,5
59	(2R)-N-hidroxi-4-[[4-(4-[[16-metoxipiridin-3-il]oxil]metil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000864	>64,0	0,25	0,5	1
60	(2R)-4-[[4-(4-fluoro(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000838	32	0,125	1	1
61	(2R)-N-hidroxi-4-[[4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000454	>64,0	64	8	2
62	N-hidroxi-4-[[4-(4-[[1E)-N-metoxietanimidissil]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	0,5	2	4
63	N-hidroxi-4-[[4-(4-[2-(hidroximetil)isoxazol-5-il]-3-metilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	2	16	4
64	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(3-fenilazetidin-1-il)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,00078	>64,0	8	16	8
65	(2R)-N-hidroxi-2-metil-3-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(fenilmetil)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000239	64	0,125	0,25	0,5
66	4-[[4-(3-clorobexilpropoxil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0035	2	1	4	8

Exemplo	Nome IUPAC	PA: IC50	AB-3167	EC-1	KP-3700	PA-7
67	(2S)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-1'-piridin-2-il-1',2',3',6'-tetrahidro-4,4'-bipiridin-1(2H)-il) butanamida	0,00301	>64,0	8	16	8
68-A	(2S)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(4-(2-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)butanamida	0,000156	>64,0	0,06	0,5	0,5
68-B	(2S)-4-[4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidr oxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000886	>64,0	0,5	2	0,5
68-C	(2S)-4-[4-(3,4-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000119	>64,0	0,125	0,5	0,5
68-D	(2S)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-3-tiazol-2-il]fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000176	>64,0	0,06	0,125	0,5
68-E	(2S)-4-[4-(3-cloro-3-metilfenil)-3-oxopiridin-1(2H)-il]-3-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000433	64	0,25	0,5	0,5
68-F	(2S)-N-hidroxi-4-[4-(3-isoxazi-3-ilfenil)-3-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000118	>64,0	0,25	0,5	0,5
68-G	(2S)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-propionilfenil)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,0000135	>64,0	0,5	2	1
68-H	(2S)-N-hidroxi-4-[4-(4-(cis-3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil]-3-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000205	>64,0	2	8	1
68-I	(2S)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,0000256	>64,0	1	4	1
68-J	(2S)-N-hidroxi-2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il)-5-(metilsulfonil) butanamida	0,000298	>64,0	0,125	0,125	1
68-K	(2S)-4-(4-ciclohex-1-en-1-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	4	8	1
68-L	(2S)-4-(4-ciclohept-1-en-1-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	2	8	1
68-M	(2S)-N-hidroxi-4-[4-(4-(3-hidroxiciclobutil)metil]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000656	>64,0	0,5	4	2
68-N	(2S)-N-hidroxi-4-[4-(6-(13)-l-hidroxi-1,3-naftil)-2-oxopiridin-2(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000624	>64,0	0,5	4	2
68-O	N-hidroxi-4-[4-(6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	16	64	8

Exemplo	Nome IUPAC	PA:IC50	AB-3167	EC-1	KP-3700	PA-7
68-P	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(5-fenil-2-tienil)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000263	>64,0	0,06	0,5	8
68-Q	N-hidroxi-4-[4-{4-(1-hidroxi-2-fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil)]butanamida		>64,0	64	>64,0	16
68-R	N-hidroxi-3-metil-4-[4-(1-metil-1H-indol-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida		>64,0	4	4	8
68-S	4-[4-(2-ciclopropenil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)]butanamida	0,00094	64	16	64	32
68-T	hex-1-en-1-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		>64,0	4	8	1
68-U	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(2-feniletoksi)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,0332	>64,0	32	64	64
68-V	4-[4-(4-acetilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		>64,0	4	8	4

Exemplos 69 a 488

Os seguintes compostos podem ser feitos seguindo os procedimentos gerais delineados nos Exemplos 1-68 acima. OS produtos são tipicamente derivados de um acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura com desproteção opcional de um grupo protetor de ácido hidroxâmico terminal. Os métodos usados para descrever a síntese dos precursores ou parceiros de acoplamento tais como ácidos ou ésteres borônicos são conhecidos aos peritos na especialidade.

No Quadro 5 a seguir, a coluna 2 proporciona o nome IUPAC, as colunas 3-7 proporcionam dados biológicos *in vitro* gerados da mesma maneira que no Quadro 4, as colunas 8 e 10 proporcionam os tempos de retenção e espectros de massa gerados via LCMS, usando o Método A ou B como descrito a seguir. Os dados não estão atualmente disponíveis para todos os compostos, como indicado por uma célula em branco no Quadro 5.

Os tempos de retenção de LCMS (LCMS-RT) relatados na coluna 9 foram gerados da seguinte maneira:

1) Marcado ácido como "a" na coluna 9**Gradientes:**

0,05 % de TFA 95_5 a 5_95 Água_ACN

Taxa de fluxo: 1,3 ml/min

Dimensões da coluna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,1x30 mm.

Tempo de execução: 1,1 minutos

2) Marcado básico como "b" na coluna 9**Gradientes:**

Solvente A: NH₄OH a 0,06 % (em água)

Solvente B: NH₄OH a 0,06 % (em acetonitrilo)

Tempo (min)	%A	%B
0	95	5
0,4	95	5
3,2	5	95
3,5	5	95
4,0	95	5

Taxa de fluxo: 2 ml/min

Dimensões da coluna: Atualmente não disponível

Tempo de execução: 4 minutos

Quadro 5

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA:IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
69	4-([4-([4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)) butanamida	0,00133	64	4	>64,0	16	0,32	a	445,1
70	4-([4-(3-fluoro-4-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)) butanamida	0,00397	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,29	a	399
71	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-([4-([4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)) butanamida	0,000599	>64,0	2	8	4	0,26	a	508,1
72	N-hidroxi-4-([4-([4-(hidroximetil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)) butanamida	0,00164	>64,0	>64,0	>64,0	16	0,26	a	395
73	4-([4-(4-glicolilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)) butanamida	0,00163	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,27	a	423,1
74	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-([4-([4-(2-oxo-4-[4-(3-pirrolidin-1-il)etoxi]fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,00316	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,26	a	478,1
75	N-hidroxi-4-([4-([4-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)) butanamida	0,0000945	>64,0	2	4	4	0,33	a	453,2
76	4-([4-(3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)) butanamida	0,000599	>64,0	16	64	32	0,29	a	443,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	EA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
77	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]piperidin-1(2H)-il}butanamida	0,00033	>64,0	64	>64,0	64			
78	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]piperidin-1(2H)-il}butanamida	0,00416	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0			
79	N-hidroxi-4-{4-(1H-indol-5-il)-2-oxopiperidin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000241	>64,0	4	8	4			
80	N-hidroxi-4-[4-{4-(1E)-4-hidroxi-4-tetranimidol}fenil]-2-oxopiperidin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00004	>64,0	8	16	32	0,31	a	422,1
81	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{4-[4-(3-tiomorfolin-3-ilpropoxi)fenil]piperidin-1(2H)-il}butanamida	0,000572	>64,0	3	4	4	0,28	a	524,2
82	4-[4-{4-[3-{1,1-dioxido-2-tiomorfolin-4-il}propoxi]fenil}-2-oxopiperidin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00111	>64,0	8	64	32	0,26	a	556,2
83	N-hidroxi-4-[4-[4-[3-(4-hidroxi)piperidin-1-il]propoxi]fenil]-2-oxopiperidin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00157	>64,0	32	>64,0	16	0,25	a	522,2
84	N-hidroxi-4-[4-[4-[3-(3-hidroxi)azetidina-1-il]propoxi]fenil]-2-oxopiperidin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00345	>64,0	>64,0	>64,0	32	0,25	a	494,2
85	4-[4-(2-fluoro-4-(2-hidroxi)etoxi]fenil]-2-oxopiperidin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000469	>64,0	16	64	16	0,29	a	443,1

Numero do exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
86	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-(3-oxo-4-[4-(3-(3-oxopiperazin-1-il)propoxi]fenil)piridil-1 (2H)-il]butanamida	0,000118	>64,0	16	>64,0	32	0,24	a	521,2
87	N-hidroxi-2-metil-4-[4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil]-2-oxopiridin-1 (2H)-il]butanamida	0,000319	>64,0	64	>64,0	32			
88	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-(4-(3-piridin-3-ilpropoxi)fenil]piridil-1 (2H)-il]butanamida	0,000141	>64,0	0,25	2	2			
89	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-(4-(3-piridin-4-ilpropoxi)fenil]piridil-1 (2H)-il]butanamida	0,000104	>64,0	0,25	2	2			
90	4-[4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000147	>64,0	0,5	2	2			
91	N-hidroxi-4-[4-(1H-indol-3-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000752	>64,0	4	32	16			
92	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-(2-oxo-4-(4-[3-(4H-1,2,4-triazol-1-il)propoxi]fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000689	>64,0	8	32	16	0,3	a	490,1
93	4-[4-(3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000318	>64,0	1	4	8	0,27	a	538,1
94	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-(4-(3-morfolin-4-iletoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida	0,000768	>64,0	2	16	4			

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
95	N-hidroxi-4-{4-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-1-(2-metilsulfonil) butanamida	0,000337	>64,0	8	16	8	0,3	a	462
96	4-{4-(2-fluoro-3-hidroxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00127	>64,0	64	>64,0	>64,0			
97	N-hidroxi-4-{4-(4-hidroxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00222	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,26	a	381,1
98	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il} butanamida	0,00412	>64,0	64	>64,0	32	0,35	a	365,1
99	4-{4-(4-acetil-3-hidroxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00149	>64,0	8	16	16	0,44	a	423,1
100	4-{4-(4-{3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)propoxil}fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000381	>64,0	1	8	8	0,28	a	542,1
101	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{4-(4-nitrofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanamida	0,00153	>64,0	8	8	4	0,35	a	410
102	N-hidroxi-2-metil-4-{4-(4-[(metilamino)sulfonil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-(metilsulfonil) butanamida	0,00492	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,28	a	458
103	N-etil-3-fluoro-5-{1-(4-(hidroxilamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il}benzamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,31	a	454,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA:IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
104	N-hidroxi-3-metil-4-{4-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00111	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,22	a	445,1
105	4-{4-(3-cloro-3-etoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,43	a	443
106	4-{4-[4-[(diametilamino)sulfonil]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00297	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,32	a	472,1
107	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(3-clenil)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,0023	>64,0	32	64	16	0,33	a	371
108	4-{4-(5-amino-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,22	a	394
109	N-hidroxi-4-(4-isoquinolilo-4-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00733	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,22	a	416,1
110	4-{4-(3-amino-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00111	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,2	a	380
111	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-{3-[(1H-pirazol-1-il)fenil]piridin-1(2H)-il}]butanamida	0,0162	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,35	a	431,1
112	4-{4-(3-fluoro-5-metilsulfonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000679	>64,0	4	16	4	0,39	a	397,1
113	4-{1-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutiril]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il}-3-metilbenzamida	0,0211	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,24	a	422,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
114	4-[(4-(3-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)]-butanamida	0,000589	>64,0	2	8	4	0,39	a	399,1
115	4-[(4-(3-amino-4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,00101	>64,0	64	64	16	0,23	a	394
116	4-[6-(dimetilamino)-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00699	>64,0	16	32	64	0,2	a	409,1
117	4-[4-(5-fluoro-2-hidroxiifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00472	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,32	a	399,1
118	4-[4-(3-fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0235	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,29	a	355,2
119	4-[4-(4-ciclohexilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000135	16	0,5	8	16	0,54	a	447,1
120	N-hidroxi-4-[(4-(2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,003	>64,0	64	>64,0	16	0,35	a	395,1
121	4-[(4-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000583	>64,0	8	32	16	0,4	a	417,1
122	4-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000785	>64,0	16	64	8	0,36	a	397,1
123	4-[4-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00022	>64,0	2	8	2	0,37	a	431,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
124	N-hidroxil-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-quinolin-3-ilpiridin-1(2H)-il)butanamida	0,000962	>64,0	16	64	16	0,26	a	416,1
125	N-hidroxil-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-quinolin-3-ilpiridin-1(2H)-il)butanamida	0,00195	>64,0	16	64	32	0,26	a	416,1
126	N,N-dietil-4-{1-[4-(hidroxi-amino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutill]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il}benzamida	0,00562	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,34	a	464,1
127	4-[4-(3-acetilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxil-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00312	>64,0	16	64	32	0,32	a	407,1
128	4-[4-(3-clorotieno[3,2-b]piridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxil-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00303	>64,0	32	64	64	0,36	a	455,9
129	4-[4-(4-(olanometil)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxil-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000695	>64,0	2	16	32	0,31	a	404,1
130	N-hidroxil-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(3,4,5-trifluorofenil)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000973	>64,0	16	32	8	0,4	a	419,1
131	N-hidroxil-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxil)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,39	a	463
132	4-[4-(2-clanofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxil-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0451	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,31	a	390,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
133	4-[4-(3-acetamidofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0768	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,28	a	422,1
134	4-[4-(3,4-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000243	>64,0	4	3	4	0,37	a	401,1
135	4-[4-(4-cloro-3-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000536	>64,0	16	64	16	0,37	a	424
136	4-[4-[4-(etilsulfonil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00236	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,29	a	457
137	4-[4-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0692	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,41	a	467
138	4-[4-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00391	>64,0	64	>64,0	64	0,32	a	425,1
139	N-hidroxi-4-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000116	64	0,125	0,5	8	0,46	a	487
140	4-[4-(2-acetilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,31	a	407,1
141	4-[4-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000161	>64,0	1	4	1	0,52	a	399,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA:IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
142	4-[(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000468	>64,0	1	2	1	0,53	a	417,1
143	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-[(3-(trifluorometil)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000584	>64,0	4	16	8	0,41	a	433,1
144	N-hidroxi-4-[(4-{3-(hidroximetil)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0111	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,27	a	395,1
145	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-[(4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000326	>64,0	1	4	2	0,43	a	449
146	4-[(1-{4-(hidroxilamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutyl}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-N-isopropilbenzamida	0,00663	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,31	a	450,1
147	4-[(4-{2,3-difluorofenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000198	>64,0	2	4	1	0,36	a	401,1
148	4-[(4-{3-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00761	>64,0	64	64	>64,0	0,33	a	472,1
149	4-[(4-{5-cloro-2-tienil}-2-oxo piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00081	>64,0	16	32	16	0,31	a	396,1
150	4-[(4-{5-cloro-2-fluorofenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000355	>64,0	4	16	4	0,39	a	417

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
151	4-[[4-(3-fluoro-4-metilsulfonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-3-(metilsulfonil)] butanamida	0,000253	>64,0	2	4	2	0,52	a	397,1
152	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(1-propil-2-pirazol-4-il)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,0417	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,3	a	397
153	4-[[4-(3-fluoro-2-metilsulfonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000617	>64,0	32	64	8	0,39	a	397
154	3-terc-butil-1'-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-3,4'-bipiridina-5-carboxamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,3	a	465,1
155	4-[[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000322	>64,0	4	8	0,5	0,39	a	417,1
156	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-ferosifenil)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000461	32	<0,0600	0,25	4	0,46	a	457,1
157	4-[[4-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,00035	>64,0	4	8	2	0,39	a	417
158	N-hidroxi-2-metil-4-[4-(5-metil-2-furil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,0591	>64,0	64	>64,0	64		a	
159	4-[[4-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000291	>64,0	2	8	2	0,35	a	383,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA.IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
160	4-[[4-{5-[(dimetilamino)sulfonil]-2-metilfenil}-2-oxopiridin-1(2H)-11]-N-hidroxí-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,35	a	486,1
161	4-[[4-(2,4-dimetoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-11]-N-hidroxí-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00113	>64,0	8	32	8	0,37	a	425,1
162	3-hidroxí-2-metil-4-[[4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isolindol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-11]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0326	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,28	a	434,1
163	4-[[4-(2,3-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-11]-N-hidroxí-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000099	>64,0	0,5	1	1	0,42	a	432,9
164	4-[[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-11]-N-hidroxí-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00122	>64,0	6	32	32	0,35	a	407
165	4-pirazol-4-il)-2-oxopiridin-1(2H)-11]-N-hidroxí-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0746	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,35	a	445,1
166	4-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-11]-N-hidroxí-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00117	>64,0	16	32	8	0,37	a	413
167	4-[[4-(5-acetil-2-fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-11]-N-hidroxí-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000891	>64,0	16	32	16	0,31	a	412,9

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA-IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
168	N-hidroxi-4-[(2-isopropoxi-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,38	a	424,1
169	4-[(4-(3-clanofenil)-2-oxo piridin-2(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,00549	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,32	a	390
170	N-hidroxi-4-[(4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,00039	>64,0	1	2	1	0,45	a	395,1
171	4-[(4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,00965	>64,0	64	>64,0	32	0,39	a	397
172	N-hidroxi-3-metil-4-[(4-[3-(1-metil-1H-1-micacol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-2(2H)-il)-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,0841	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,28	b	445,1
173	4-[(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,0114	>64,0	64	>64,0	64	0,37	a	413
174	4-[(4-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,0154	>64,0	64	>64,0	>64,0	0,46	a	501
175	4-[(4-(2-furil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,0066	>64,0	64	>64,0	16	0,3	a	355
176	N-hidroxi-4-[(4-(1H-iodol-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000709	>64,0	8	16	4	0,36	a	404
177	N-etil-2-fluoro-4-[1-(4-(hidroxilamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]bentanamida	0,00201	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,3	a	454

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
178	N-hidroxi-2-metil-4-[4-(3-metilsulfonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000473	>64,0	4	8	2	0,39	a	379,1
179	N-hidroxi-2-metil-4-[4-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isotiazol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00418	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,26	a	434
180	4-[4-(3-fluoro-4-metossifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000481	>64,0	2	8	8	0,36	a	413,1
181	4-[6-(ciclohexilmetoxi)-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000199	64	0,125	1	4	0,52	a	478,2
182	N-hidroxi-4-(2-metoxi-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0142	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,3	a	396
183	N-hidroxi-2-metil-3-(metilsulfonil)-4-(3-oxo-4-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-1(2H)-il])butanamida	0,00413	>64,0	32	>64,0	32	0,39	a	433
184	4-[4-(4-etoxi-3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000223	>64,0	0,5	2	2	0,39	a	427
185	4-(6-etoxi-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000388	>64,0	2	4	4	0,33	a	410
186	4-[4-(2,4-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000173	>64,0	2	4	2	0,47	a	401,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
187	4-[4-(3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000658	>64,0	8	16	2	0,36	a	383
188	4-[1-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]-N-metilbenzamida	0,0104	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,25	a	423,1
189	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-quinolin-8-ilpiridin-1(2H)-il) butanamida	0,0038	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,26	a	416
190	N-hidroxi-2-metil-4-[4-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000281	>64,0	1	4	1	0,5	a	373,1
191	N-hidroxi-4-[4-[2-(metoximetil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,35	a	409
192	4-[4-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00078	>64,0	8	8	2	0,36	a	383
193	4-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000495	>64,0	2	8	2	0,4	a	397
194	4-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0166	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,32	a	393,1
195	4-[4-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0568	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,36	a	425,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
196	4-[4-(2,5-difluorofenil)-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-8-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000763	>64,0	8	16	4	0,36	a	401
197	4-[4-(2-fluorobifenil-4-il)-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000115	16	0,25	0,5	2	0,47	a	459
198	4-[4-(4-cianofenil)-2-oxo piridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-3-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000456	>64,0	16	32	8	0,32	a	390
199	4-[4-(4-butilfenil)-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000086 ₇	32	0,125	0,5	2	0,5	a	421
200	8-hidroxi-4-(6-metoxi-2-metil-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00365	>64,0	32	64	16	0,27	a	410,1
201	N-hidroxi-2-metil-4-[4-(2-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00612	>64,0	32	64	16	0,38	a	379,1
201	3-fluoro-5-[1-[4-(hidroxiamino)-3-metil-2-(metilsulfonil)-4-oxobutil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]-N-metilbenzamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,29	a	440,1
203	N-hidroxi-3-metil-4-[4-(5-metil-2-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0304	>64,0	64	>64,0	>64,0	0,36	a	445
204	4-[4-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0168	>64,0	64	>64,0	>64,0	0,33	a	415

Numero do Exemplo	NOME IUPAC	PA:IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
205	4-[(2-etoxi-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1' (2'H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,34	a	410
206	N-hidroxi-4-[(3-(3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000574	16	4	8	4	0,36	a	395
207	4-[(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000756	>64,0	16	>64,0	16	0,34	a	408
208	4-[(4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,00148	>64,0	32	64	16	0,37	a	412
209	N-hidroxi-2-metil-4-(2'-metil-2-oxo-4,4'-bipiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,00428	>64,0	64	>64,0	32	0,16	a	380
210	N-hidroxi-4-[(4-(3-hidroxiifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,00151	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,29	a	381,1
211	N-terc-butil-2-fluoro-5-[(1-[(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida	0,0486	>64,0	64	>64,0	>64,0	0,39	a	482,1
212	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[(2-oxo-4-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-1(2H)-il)]butanamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,34	a	455
213	N-hidroxi-4-[(4-(2-hidroxiifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,015	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,3	a	381
214	4-[(4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000172	>64,0	1	4	2	0,41	a	417

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
215	N-hidroxi-4-(4-isopropil-5-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00402	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,21	a	416,1
216	4-[4-(3,6-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00135	>64,0	4	16	8	0,44	a	432,9
217	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(3-oxo-4-(4-pentilfenil)piridin-1(2H)-il)butanamida	0,000341	8	<0,0600	1	8	0,54	a	435,1
218	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(3-oxo-4,4'-bipiridin-1(2H)-il)butanamida	0,00793	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,12	a	366
219	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-il)butanamida	0,0399	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,13	a	366
220	N-hidroxi-2-metil-4-(6-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0386	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,30	a	379,1
221	4-(4-(3-cloro-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00037	>64,0	2	16	8	0,28	a	542,2
222	N-hidroxi-2-metil-4-(4-(3-metil-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00036	>64,0	2	16	8	0,28	a	522,2
223	4-(4-(3-fluoro-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000351	>64,0	4	32	8	0,26	a	526,2
224	N-hidroxi-4-(4-(4-(2-hidroxi-2-propil-1(2H)-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00122	>64,0	32	64	8	0,31	a	423,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
225	4-{4-(2-cloro-4-{3-morfolin-4-ilpropoxi}fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000496	>64,0	8	32	16	0,28	a	542,1
226	4-{4-(2-fluoro-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000563	>64,0	2	16	8	0,26	a	526,1
227	N-hidroxi-4-{4-[3-metoxi-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-2-oxopiridin-2(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000616	>64,0	64	>64,0	64	0,36	a	538,1
228	N-hidroxi-2-metil-4-{4-[2-metil-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000756	>64,0	8	32	16	0,27	a	522,1
229	N-hidroxi-4-{4-[4-{4-[5-hidroxi-pentil]oxi}fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00021	>64,0	0,25	2	2	0,34	a	467,1
230	4-{4-[4-(aminosulfonil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00097	>64,0	64	>64,0	>64,0	0,24	a	444
231	N-hidroxi-4-{4-[3-(2-hidroxi-propil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0102	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,32	a	423,1
232	4-{4-[2-cloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000339	>64,0	16	32	16	0,3	a	459
233	N-hidroxi-4-{4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-2,5-dimetilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0361	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,32	a	453,1

Numero do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
234	4-{4-[2,3-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00141	>64,0	64	64	32	0,34	a	493
235	N-hidroxi-4-{4-[4-(2-hidroxietoxi)-3-metilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000618	>64,0	8	32	8	0,31	a	439,1
236	4-{4-[3-cloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000902	>64,0	32	64	16	0,31	a	459
237	N-hidroxi-4-{4-[4-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00349	>64,0	>64,0	>64,0	32	0,29	a	439,1
238	4-{4-[3-cloro-4-(4-hidroxi-butoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000198	>64,0	0,5	4	4	0,35	a	487
239	4-{4-[2-cloro-4-(4-hidroxi-butoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000247	>64,0	1	2	4	0,35	a	487
240	4-{4-[3-fluoro-4-(4-hidroxi-butoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000115	>64,0	1	8	4	0,33	a	471,1
241	4-{4-[2-fluoro-4-(4-hidroxi-butoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		>64,0	2	8	2			
242	N-hidroxi-4-{4-[4-(4-hidroxi-butoxi)-3-metoxifenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00132	>64,0	32	>64,0	64	0,31	a	483,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA:IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
243	N-hidroxi-4-[[4-(4-hidroxi-butoxi)-2-metilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000592	>64,0	4	16	8	0,34	a	467,1
244	4-[[4-(2,5-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000394	>64,0	32	64	>64,0	0,32	a	493
245	N-hidroxi-4-[[4-(4-hidroxi-butoxi)-2-metoxifenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	64	>64,0	64			
246	4-[[4-(3-cloro-4-(3-hidroxi-propoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000084 2	>64,0	2	8	4	0,33	a	473
247	4-[[4-(3-fluoro-4-(3-hidroxi-propoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000016	>64,0	4	16	8	0,31	a	457,1
248	N-hidroxi-4-[[4-(4-(3-hidroxi-propoxi)-3-metilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000072	>64,0	2	8	4	0,33	a	453,1
249	N-hidroxi-4-[[4-(4-(3-hidroxi-propoxi)-3-metoxifenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000432	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,29	a	469,1
250	4-[[4-(2-fluoro-4-(3-hidroxi-propoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000086 7	>64,0	2	8	4	0,31	a	457,1
251	4-[[4-(2-cloro-4-(3-hidroxi-propoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000195	>64,0	2	4	4	0,33	a	473

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
252	N-hidroxi-4-[4-(4-(3-hidroxi-2-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000125	>64,0	16	64	16	0,32	a	453,1
253	N-hidroxi-4-[4-(4-(3-hidroxi-2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000236	>64,0	16	64	>64,0	0,31	a	469,1
254	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(3-oxo-4-quinolin-6-ilpiridin-1(2H)-il)] butanamida		>64,0	4	8	4			
255	N-hidroxi-4-[4-(4-(3-hidroxi-2-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,00206	>64,0	2	32	8	0,33	a	437,1
256	N-hidroxi-3-metil-4-[4-(2-metil-1H-indol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000212	64	1	4	4	0,35	a	418,1
257	4-[4-(3,3-dimetilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,00055	>64,0	4	8	2	0,41	a	393,1
258	N-hidroxi-4-[4-(6-hidroxi-2-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000156	>64,0	1	4	2	0,42	a	431,1
259	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-piridin-2-ilfenil)]piridin-1(2H)-il)]butanamida	0,000252	>64,0	0,5	2	2	0,33	a	442,1
260	N-hidroxi-4-(4-isouquinolin-6-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000344	>64,0	4	8	4	0,22	a	416,1
261	N-hidroxi-4-(4-isouquinolin-7-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000497	>64,0	8	16	4	0,22	a	416,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
262	N-hidroxi-4-[(4-{3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00117	>64,0	64	>64,0	>64,0	0,34	a	437,1
263	N-hidroxi-4-[(4-{3-(2-hidroxi-1-etil-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00211	>64,0	8	>64,0	>64,0	0,28	a	448,1
264	4-[(4-{2-fluoro-3-metilfenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000564	>64,0	0,5	2	0,5	0,39	a	397,1
265	N-hidroxi-4-[(4-{1-(2-hidroxi-1-etil-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000396	>64,0	4	32	16	0,31	a	448,2
266	4-[(4-{3-cloro-2-metilfenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00035	>64,0	4	8	4	0,42	a	413,1
267	N-hidroxi-4-[(4-{1-(3-hidroxi-1-etil-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000418	>64,0	2	16	8	0,33	a	462,2
268	N-hidroxi-3-metil-2-(metilsulfonil)-4-[(4-{4-(piridin-4-ilmetoxi) fenil}piridin-1(2H)-il}butanamida	0,000143	>64,0	1	4	2	0,3	a	473,1
269	2-oxo-4-[(4-(piridin-3-ilmetoxi) fenil}piridin-1(2H)-il}butanamida	0,000205	>64,0	0,5	2	2	0,31	a	472,1
270	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[(4-{4-(piridin-3-ilmetoxi) fenil}piridin-1(2H)-il}butanamida	0,000115	>64,0	1	2	2	0,33	a	472,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA:IC50	AB-3157:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
271	N-hidroxil-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(3-oxo-4-{4-(3-piridin-3-iletosil)fenil}piridin-1-il)butanamida	0,000305	>64,0	0,25	1	2	0,32	a	486,1
272	N-hidroxil-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-{4-(2-piridin-2-iletosil)fenil}piridin-1-il)butanamida	0,000246	>64,0	0,5	2	2	0,31	a	486,1
273	N-hidroxil-4-{4-[6-(2-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000429	>64,0	0,5	4	4	0,42	a	475,2
274	naftil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000102	>64,0	0,25	2	2	0,43	a	489,1
275	N-hidroxil-4-[4-(1H-indazol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000302					0,32	a	405
276	4-[4-[4-{4-(aminosulfonil)butoxil}-2-clorofenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000325	>64,0	16	32	32	0,42	a	550,1
277	N-hidroxil-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-{4-(5-merfolin-4-ilpentil)oxil}fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida	0,000105	>64,0	1	4	4	0,36	a	536,2
278	4-[4-[4'-(aminosulfonil)bifenil-4-il]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000333	>64,0	2	33	16	0,41	a	520,1
279	(2R)-8-hidroxi-4-[4-(4-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000061 ₆	>64,0	0,5	4	1	0,41	a	453,2

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: ICS0	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
280	(2R)-N-hidroxi-4-[(4-{4-[(5-hidroxi)pentil-1-oxil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000603	>64,0	0,25	1	0,5	0,45	a	467,2
281	4-{6-{4-fluorofenil}-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1-(2'H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000824	>64,0	0,5	4	8	0,46	a	460,1
282	4-{4-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000933	64	0,5	1	1	0,52	a	461
283	4-{4-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-oxopiridin-3-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000226	>64,0	0,25	0,5	1	0,54	a	461
284	N-hidroxi-2-metil-4-{5-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000892	>64,0	32	64	64	0,47	a	573,1
285	(2R)-N-hidroxi-4-{6-metoxi-3'-oxo-3,4'-bipiridin-1-(2'H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000382	>64,0	4	8	4	0,37	a	596,1
286	N-hidroxi-4-[(4-{4-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]-2-metilfenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000403	>64,0	16	32	16	0,41	a	476,1
287	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2'-oxo-4-[(4-piridin-3-iloxil)fenil]piridin-1(2H)-il] butanamida	0,000197	>64,0	0,5	4	4	0,4	a	459,1
288	N-hidroxi-4-[(4-{7-metoxi-2-naftil}-3-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000175	64	0,125	32	4	0,55	a	445,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
288	N-hidroxí-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-(2-metil-4-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida	0,000601	>64,0	32	64	32	0,4	a	504,2
290	4-[4-(3-cloro-4-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxí-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000282	>64,0	16	64	16	0,41	a	524,1
291	4-[4-(2-cloro-4-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxí-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000552	>64,0	16	32	16	0,41	a	524,1
292	4-[4-(2,3-dicloro-4-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxí-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000193	>64,0	8	32	16	0,45	a	558,1
293	N-hidroxí-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-(3-metil-4-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida	0,000311	64	4	64	16	0,41	a	504,2
294	N-hidroxí-2-(metilsulfonil)-2-[2-(2-oxo-4-[4-(2-fluoro-4-piridin-3-ilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxí-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,055	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,52	a	393,1
295	2-(metilsulfonil)butanamida	0,000133	>64,0	1	2	8	0,31	a	460,1
296	N-hidroxí-4-[4-(1H-indol-3-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00207	>64,0	64	>64,0	64	0,41	a	404

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA:IC50	AB-3157:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
297	4-[4-(3-fluoro-4-piridin-3-ilfenil)-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000105	64	1	4	2	0,3	a	460
298	4-[4-(3-fluoro-4-piridin-4-ilfenil)-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000073	>64,0	0,5	4	4	0,29	a	460
299	N-hidroxi-4-[4-(3-hidroxi-2-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000238	>64,0	1	8	4	0,43	a	431
300	N-hidroxi-2-metil-4-[4-(2-metilquinolin-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000339	>64,0	4	16	8	0,26	a	430,1
301	N-hidroxi-2-metil-4-[4-(3-metilquinolin-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00111	>64,0	4	16	16	0,28	a	430
302	N-hidroxi-2-metil-4-[4-(4-metilquinolin-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00225	>64,0	64	>64,0	16	0,26	a	430
303	(2H)-4-[4-(2,3-dicloro-4-[2-(4-hidroxi-iperidin-1-il)etoxil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000809	>64,0	32	>64,0	16	0,34	a	576
304	(2H)-4-[4-(2,3-dicloro-4-(2-morrolin-4-il)etoxil]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000397	>64,0	4	32	16	0,35	a	562
305	N-hidroxi-2-metil-4-[4-(2-metilquinolin-7-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00763	>64,0	16	64	>64,0	0,27	a	430,1
306	4-[4-(3-fluoroisopiridin-6-il)-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000323	>64,0	6	4	4	0,3	a	434,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
307	4-[4-(2-fluoro-3-(3-hidroxiopropoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000482	>64,0	16	32	16	0,39	a	457,1
308	N-hidroxi-2-metil-4-[4-(3-metilquinolin-7-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000463	>64,0	2	4	4	0,32	a	430,1
309	N-hidroxi-4-[4-(6-(hidroximetil)-2-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000294	>64,0	1	4	4	0,41	a	445,1
310	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000406	>16,0	0,125	0,5	0,5	0,51	a	472,2
311	(2R)-4-[4-(4-(1-glicolil)piperidin-4-il)metoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000149	>64,0	1	8	4	0,42	a	536,2
312	(2R)-4-[4-(4-[2-(1-glicolil)piperidin-4-il]etoxi]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000768	64	0,5	4	4	0,45	a	550,2
313	(2R)-4-[4-(4-[3-(1-glicolil)piperidin-4-il]propoxi]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000239	64	0,5	2	4	0,46	a	564,2
314	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(6-(2-hidroxi-2-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000103	>64,0	0,5	2	1	0,43	a	475,2

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA:IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
315	{2R}-N-hidroxi-4-[(4-{6-(hidroximetil)-2-naftil}-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000147	>64,0	0,5	1	1	0,41	a	445,1
316	{2R}-4-[(4-{3-fluoroquinolin-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000247	>64,0	4	4	2	0,43	a	434,1
317	{2R}-4-[(4-{3-fluoro-4-metoxifenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000156	>64,0	2	4	1	0,46	a	413,1
318	{2R}-4-[(4-{3-fluoro-4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000074 ⁷	>64,0	0,25	2	1	0,46	a	511,2
319	{2R}-N-hidroxi-4-[(4-{4-(4-hidroxi-butil)tio]fenil}-3-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida		>64,0	0,25	1	1			
320	{2R}-4-[(4-{4-acetil-2-fluorofenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000162	>64,0	1	8	2	0,42	a	425,1
321	{2R}-4-[(4-{3,4-difluorofenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000154	>64,0	1	2	1	0,47	a	401,1
322	{2R}-4-[(4-{3-fluoro-4-metilfenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000116	>64,0	0,5	2	0,5	0,51	a	397,1
323	{2R}-4-[(4-{2-fluoro-3-metilfenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000094 ⁸	>64,0	0,25	1	0,5	0,52	a	397,1
324	{2R}-4-[(4-{2-fluoro-4-(4-hidroxi-butoxi)-3-metilfenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000075 ⁸	>64,0	0,25	1	2	0,47	a	485,2

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
325	(2R)-4-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000335	64	0,5	2	0,5	0,5	a	397,1
326	(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-(3-hidroxi-4-metilciclohexil)oxifenil)-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000154	>64,0	0,5	2	4	0,48	a	531,2
327	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)piridin-1-(2H)-il]butanamida	0,000257	>64,0	4	>64,0	>64,0	0,32	a	432,1
328	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(2-metoxiquinolin-6-il)-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000041	>64,0	1	2	1	0,49	a	446,1
329	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)fenil)-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000331	>64,0	1	32	4	0,28	a	464,2
330	(2R)-4-[4-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000541	>64,0	0,5	8	4	0,46	a	437,1
331	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2'-oxo-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridin-1'-(2H)-il]butanamida	0,000029	>64,0	0,25	64	32	0,44	a	434,1
332	(2R)-4-[4-(4-etoxifenil)-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000755	>64,0	64	0,5	0,5	0,5	a	403,1
333	(2R)-4-[4-(4-(cianometoxi)fenil)-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000307	>64,0	16	64	8	0,42	a	420,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA:IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
334	(2R)-4-[4-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-oxo- piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil- 2-(metilsulfonil) butanamida	0,000098 5	>64,0	8	4	1	0,49	a	429,1
335	(2R)-4-[4-(3,5-difluorometoxi)fenil]-2-oxo- piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil- 2-(metilsulfonil) butanamida	0,000502	>64,0	1	8	2	0,48	a	401,1
336	(2R)-4-[4-(3,5-diclorofenil)-2-oxopirid in-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil- 2-(metilsulfonil) butanamida	0,000345	>64,0	4	16	8	0,57	a	433
337	(2R)-4-[4-(3-fluoro-4-(piperidin-4-iloxi) fenil]-2- oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00231	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,32	a	482,2
338	(2R)-4-[4-(4-(difluorometoxi)fenil]-2-oxo- oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil- 2-(metilsulfonil) butanamida	0,000052 8	>64,0	0,5	2	0,5	0,49	a	431,1
339	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) -4-[3-oxo-4-(1-oxo-2,3-dihidro-1 H-inden-5-il)piridin-1(2H)-il]butanamid a	0,000379	>64,0	4	16	4	0,39	a	419,1
340	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) -4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2 H)-il]butanamida	0,000839 8	>64,0	0,25	2	1	0,41	a	432,1
341	(2R)-4-[4-(2-clorofenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-N- hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000431	>64,0	4	4	2	0,48	a	399,1
342	(2R)-4-[4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-oxo- piridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil- 2-(metilsulfonil) butanamida	>0,100	>64,0	0,5	0,5	0,5	0,5	a	429,1

Numero do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
343	(2R)-4-[4-(2-ciano-2-metilpropil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000602	>64,0	8	16	2	0,51	a	446,2
344	(2R)-4-[4-(3-fluoro-4-(3-hidroxipropil)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000272	>64,0	4	8	2	0,41	a	441,2
345	(2R)-8-hidroxi-4-[4-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000733	>64,0	4	8	4	0,48	a	409,1
346	(2R)-8-hidroxi-4-[4-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000305	>64,0	0,5	1	0,5	0,51	a	409,1
347	(2R)-4-[4-(2-cianoetil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000222	>64,0	64	64	4	0,42	a	419,1
348	(2R)-4-[4-(3-fluoro-4-[(cis-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0000632	>64,0	0,25	4	1	0,49	a	511,2
349	(2R)-4-[4-(3-fluoro-4-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000304	>64,0	0,5	16	4	0,47	a	511,2
350	(2R)-8-hidroxi-4-[4-(4-(2-hidroxi-1,1-dimetilfenil)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00121	>64,0	16	64	16	0,44	a	437,2
351	(2R)-8-hidroxi-4-[4-(4-(1-hidroxiciclohexil)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000572	>64,0	16	64	16	0,42	a	435,2

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
352	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-(1-metoxiciclobutil)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000824	>64,0	2	32	8	0,53	a	449,2
353	(2R)-4-[4-{2,6-difluorofenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000247	>64,0	4	16	1	0,45	a	401,1
354	(2R)-4-[4-{2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000076 4	>64,0	0,25	1	0,5	0,57	a	467,1
355	(2R)-4-[4-{4-[(cianometil)tio]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000156	>64,0	4	16	2	0,46	a	436,1
356	(2R)-4-[4-{4-[(cianometil)tio]-2-metil-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000324	>64,0	16	32	4	0,49	a	450,1
357	(2R)-4-[4-{4-[(1-cianoetil)tio]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000051 5	>64,0	1	16	1	0,52	a	450,1
358	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-{2-metil-4-[(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}]butanamida	0,000166	>64,0	0,25	0,25	1	0,51	a	446,1
359	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{6-[(1-hidroxi-1-metil-1-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00199	>64,0	2	32	16	0,46	a	473,2

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA:IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
360	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{6-[(1S)-1-hidroxietil]-2-naftil}-3-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-3-(metilsulfonil) butanamida	0,0000394	>64,0	0,5	2	1	0,45	a	459,2
361	(2R)-4-{4-(4-oxo-2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-3-(metilsulfonil) butanamida	0,000502	>64,0	0,5	2	2	0,54	a	427,1
362	(2R)-4-{4-[4-(1-cloro-1-metiletil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000553	>64,0	1,6	32	4	0,5	a	432,2
363	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-{4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-(metilsulfonil) butanamida	0,000624	>64,0	3,2	>64,0	64	0,26	a	445,2
364	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-{3-1,2,3-triazol-1-il}fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida	0,000394	>64,0	1,6	64	16	0,36	a	433,1
365	(2R)-4-[4-{4-[(14R)-4,5-dihidroxi-pentil-oxil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00026	64	4	32	4	0,38	a	483,2
366	(2R)-4-[4-{4-{3,4-dihidroxi-butoxi}fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-3-(metilsulfonil) butanamida	0,000566	>64,0	1,6	>64,0	16	0,35	a	469,2
367	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-(1H-imidazol-2-il)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000715	>64,0	8	>64,0	>64,0	0,29	a	431,1
368	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-{4-{2-metil-1H-imidazol-1-il}fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000343	>64,0	>64,0	>64,0	16	0,29	a	445,2

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
369	{(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-2-(metilsulfonil)}butanamida		>64,0	2	8	4			
370	{(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(5-metilisoxazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-3-(metilsulfonil)}butanamida	0,000059 5	>64,0	0,125	1	0,5	0,49	a	446,1
371	{(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]piridin-1-(2H)-il]}butanamida	0,000207	>64,0	32	32	8	0,37	a	432,1
372	{(2R)-4-{4-[2-fluoro-4-{2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-2-(metilsulfonil)}butanamida	0,000091 6	>64,0	0,06	0,125	2			
373	{(2R)-4-{4-[4-(4,5-dimetil-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)}butanamida	0,000089 3	>64,0	0,125	0,5	1	0,55	a	460,2
374	{(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-(4-piridin-2-il)fenil}piridin-1-(2H)-il]}butanamida	0,000057 3	16	0,25	0,5	1	0,54	a	442,1
375	{(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(4-metilpirimidia-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-2-(metilsulfonil)}butanamida	0,000753	>64,0	0,5	2	4	0,46	a	457,2
376	{(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{4-[4-(3-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-2-oxopiridin-1-(2R)-il]}butanamida		>64,0	0,5	2	2			
377	{(2R)-N-hidroxi-2-metil-3-(metilsulfonil)-4-{4-[4-(2-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-2-oxopiridin-1-(2H)-il]}butanamida	0,0004	32	8	32	8	0,41	a	446,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA:IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
278	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{4-{4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanamida	0,00208	>64,0	32	>64,0	64	0,37	a	447,1
279	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{4-{4-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanamida	0,000178	>64,0	0,5	2	2	0,47	a	447,1
280	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-isotiazol-4-ilfenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00022	>64,0	0,5	4	1	0,49	a	448,1
281	(2R)-N-hidroxi-4-{4-{6-{4-hidroxipiperidin-1-il}-2-naftil}-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000661	>64,0	1	16	16	0,34	a	514,2
282	(2R)-4-{4-{4-{3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il}fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0398	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,3	a	460,2
283	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{4-{4-{3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il}fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanamida	0,00385	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,3	a	446,1
284	(2R)-4-{4-{4-{3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il}fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00159	>64,0	8	64	16	0,35	a	460,2
285	(2R)-4-{4-{2-etoxiquinolin-6-il}-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000046 ⁸	4	0,06	0,5	0,5	0,55	a	460,2

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
386	(2R)-4-[4-(2,4-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	2	2	2			
387	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(3-metoxipiridin-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000013	>64,0	0,06	0,5	0,5	0,49	a	473,1
388	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-(18-imidazol-1-il)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	>0,000333	>64,0	16	>64,0	16	0,28	a	431,1
389	(2R)-N-hidroxi-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-[4-(1,3-oxazol-4-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida	0,000187	>64,0	1	2	1	0,44	a	432,1
390	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-isopropoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000485	>64,0	0,25	0,5	0,5	0,56	a	423,2
391	(2R)-N-hidroxi-2-metil-3-(metilsulfonil)-4-[4-(2-oxo-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000378	>64,0	0,25	1	0,5	0,58	a	449,1
392	(2R)-4-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000587	>64,0	16	16	8	0,51	a	417,1
393	(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000214	64	0,5	1	1	0,53	a	427,1
394	(2R)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000248	>64,0	1	1	1	0,59	a	431,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
396	(2R)-4-[(4-(4-fluorofenil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000325	>64,0	1	4	2	0,53	a	397,1
396	(2R)-4-[(4-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000107	>64,0	0,25	0,5	0,5	0,56	a	413,1
397	(2R)-N-hidroxi-4-[(4-(4-metoxifenil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-C-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000155	64	0,35	0,5	1	0,51	a	409,1
398	(2R)-4-[(4-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000349	64	4	8	2	0,46	a	404,1
399	(2R)-4-[(4-(4-(difluorometoxi)fenil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-3-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000119	64	0,5	1	1	0,55	a	445,1
400	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(4-pirimidin-4-ilfenil)piridin-1(2H)-il butanamida	0,000338	>64,0	1	4	2	0,4	a	443,1
401	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[(4-(4-(1,3,3-triazol-2-il)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)butanamida	0,00146	>64,0	8	16	8	0,35	a	448,1
402	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(4-(2-oxo-4-(4-piridin-4-ilfenil)piridin-1(2H)-il)butanamida	0,000272	>64,0	0,5	2	2	0,3	a	442,1
403	(2R)-N-hidroxi-4-[(4-(4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000582	64	1	8	4	0,45	a	483,2

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
404	(2R)-4-[[4-(2-oxopiridin-5-yl)-2-oxopiridin-1 (2H)-yl]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,0507	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,38	a	411,1
405	(2R)-N-hidroxi-2-metil-3-(metilsulfonil)-4-[(2-oxo-4-[4-(1,3-tiazol-4-yl)fenil]piridin-1 (2H)-yl)] butanamida	0,000194	>64,0	0,125	0,25	1	0,47	a	448,1
406	(2R)-N-hidroxi-2-metil-3-(metilsulfonil)-4-[(2-oxo-4-[4-(1,3-tiazol-5-yl)fenil]piridin-1 (2H)-yl)] butanamida	0,000153	>64,0	0,25	1	0,5	0,44	a	448,1
407	(2R)-N-hidroxi-4-[[4-(3-(4-hidroxi-2 H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-oxopiridin-1 (2H)-yl)-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,00263	64	16	64	32	0,41	a	448,1
408	(2R)-N-hidroxi-4-[[4-(3-(hidroximetil)-isoxazol-5-yl)fenil]-2-oxopiridin-1 (2H)-yl]-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000657	>64,0	8	16	6	0,39	a	462,1
409	(2R)-4-[[4-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-yl)fenil]-2-oxopiridin-1 (2H)-yl]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000196	>64,0	0,5	2	2	0,45	a	486,2
410	(2R)-N-hidroxi-4-[[4-(2-metoxipirimidin-5-yl)fenil]-2-oxopiridin-1 (2H)-yl]-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,00015	>64,0	0,5	2	1	0,45	a	473,2
411	(2R)-N-hidroxi-4-[[4-(4-isoxazol-5-yl)fenil]-2-oxopiridin-1 (2H)-yl]-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,000165	>64,0	0,5	1	0,5	0,45	a	432,1
412	(2R)-4-[[4-(4-ciano-2-fluorofenil)-3-metil-2-oxopiridin-1 (2H)-yl]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)] butanamida	0,00127	>64,0	6	16	4	0,47	a	422,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA:IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
413	(2R)-4-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-metil-1H-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00125	>64,0	2	2	2	0,56	a	431,1
414	(2R)-4-[4-(2,3-diclorofenil)-3-metil-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00192	>64,0	2	4	8	0,58	a	447,1
415	(2R)-4-[4-(4-(6-cianopiridin-3-il)fenil)-1-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	1	4	2			
416	(2R)-4-[4-(4-(4,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00194	>64,0	64	>64,0	32	0,42	a	460,2
417	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-2-oxopiridin-1-(2H)-il)butanamida	0,0151	>64,0	8	>64,0	64	0,36	a	433,1
418	(2R)-N-hidroxi-4-[6-(hidroximetil)-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'-(3'H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,21	a	396,1
419	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-[4-(1,2,4-triazol-5-il)fenil]piridin-1-(2H)-il)butanamida	0,000127	>64,0	0,25	1	1	0,46	a	449,1
420	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[1'-(3-metilpirimidin-2-il)-2-oxo-1',2',3',6'-tetrahidro-4,4'-bipiridin-1-(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00172	>64,0	4	8	8	0,39	a	462,2

Numero do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
421	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[(4-{1 H-tetrazol-1-il})fenil]piridina-1(2H)-il]butanamida	0,000911	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,37	a	433,1
422	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-(6-metilpiridin-2-il)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0012	>64,0	0,5	2	4	0,33	a	456,2
423	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-{4-pirimidin-5-ilfenil}piridin-1(2H)-il]butanamida		>64,0	1	8	4			
424	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-{4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000708	>64,0	4	8	4	0,41	a	459,1
425	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-{4-[(5-propilpirimidin-2-il)oxil]fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	<0,00100					0,55	a	501,2
426	(2R)-4-{4-{2-(2-clanofenoxi)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000193	32	0,25	1	1	0,56	a	482,1
427	(2R)-4-{4-{4-[(3-clanopiridin-2-il)oxil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	<0,00100	>64,0	2	4	2	0,5	a	483,1
428	(2R)-4-{4-{4-[(4-cloropiridin-2-il)oxil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000235	>64,0	0,125	0,5	1	0,54	a	492,1
429	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-{4-(pirazin-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	<0,00100					0,44	a	459,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA:IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
430	(2R)-4-[4-[4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000305	64	0,125	0,5	2	0,59	a	492,1
431	(2R)-4-[4-[4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000444					0,54	a	497,1
432	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-{4-[(4-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-3-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	<0,00100					0,51	a	472,2
433	(2R)-4-[4-{4-{6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-3-(metilsulfonil) butanamida						0,47	a	499,2
434	(2R)-4-[4-[4-{4-[(5-cloropirimidin-2-il)oxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-3-(metilsulfonil) butanamida	<0,00100					0,51	a	493,1
435	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-{4-[(3-oxo-4-il)pirazin-2-il)oxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	<0,00100					0,48	a	473,1
436	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-(2-oxo-4-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	No Sumariza do Dados	>64,0	0,5	1	2	0,54	a	458,1
437	(2R)-4-[4-{4-(fero[3,2-clipiridin-4-iloxi]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000683	>64,0	0,25	0,5	4	0,54	a	498,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
438	(2R)-4-[4-[(3-cloro-6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000999	>64,0	4	16	8	0,54	a	497,1
439	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00105					0,5	a	491,2
440	(2R)-4-[4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000325	64	0,06	0,5	2	0,58	a	492,1
441	(2R)-4-[4-[(3-cloro-4,6-dimetilpiridin-2-il)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	<0,00100					0,57	a	511,2
442	(2R)-4-[4-[(2-ciaopiridin-3-il)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000188	>64,0	4	16	4	0,49	a	483,1
443	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	<0,00316					0,45	a	473,1
444	(2R)-4-[4-[(3-oxo-4-[4-(quinolin-4-il)oxi]fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000259	>64,0	0,125	1	2		a	
445	(2R)-4-[4-[(1,5-benzotiazol-2-il)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000245	>64,0	0,25	2	4		a	

Numero do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
446	(2R)-4-[4-[(3-cloro-4-metoxipiridin-2-il)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000374					0,51	a	513,1
447	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]fenil]-3-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000358					0,35	a	472,1
448	(2R)-4-[4-[(4-{(5-fluoropiridin-2-il)oxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-3-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000308					0,46	a	477,1
449	(2R)-4-[4-[(4-{(6,6-dim etilpicrimidin-2-il)oxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00109					0,48	a	487,2
450	(2R)-4-[4-[(4-{1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000247	32	0,06	0,5	2	0,61	a	498,1
451	(2R)-4-[4-[(2,3-dicloro-5-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-3-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00139	64	4	4	4	0,57	a	451
452	(2R)-4-[4-[(2,3-dicloro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000996	>64,0	4	4	2	0,55	a	463
453	(2R)-N-hidroxi-3-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-piridazin-3-ilfenil)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,00195	>64,0	4	64	8	0,36	a	443,1

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
454	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-isoxazol-4-il)fenil]-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00332	>64,0	2	16	4	0,45	a	432,1
455	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-(4-metil-2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida	0,000169	>64,0	0,06	0,125	1		a	
456	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000205	>64,0	0,25	1	2	0,32	a	456,2
457	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(5-metilpirazin-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00104	>64,0	0,5	2	2	0,46	a	457,2
458	(2R)-4-[4-(4-(5-cloropirimidin-2-il)fenil)-2-oxopiridin-1 (2 H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000155	>64,0	0,06	0,5	0,5	0,57	a	477
459	(2R)-4-[4-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	2	8	2			
460	(2S)-4-[4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida								
461	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(5-metilpirimidin-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	0,125	1	1			
462	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-[4-(tetrahydrofurano-2-ilmetoxi)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida		>64,0	0,5	1	1			

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
463	di-hidrogênio fosfato de trans-3-[(4-{1-[(3R)-4-(hidroxilamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutyl]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il}fenoxi)metil]ciclohexilo								
464	(2R)-4-{4-(4-butilfenil)-2-oxopiridin-1-il}-N-hidroxi-3-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000166	8	0,03	0,25	1	0,67	3	421,2
465	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-propilfenil)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000189	64	0,125	0,5	0,5	0,62	3	407,2
466	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(3-isopropilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		64	2	16	4			
467	(2R)-4-{4-(4-ciano-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000099 ₉	>64,0	4	8	2			
468	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(3-metoxi-2-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		>64,0	2	4	2			
469	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(1-fenil-1,3-pirazol-4-il)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,0005							
470	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(3-(2-metoxietil)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0016	>64,0	16	32	32			
471	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,00303							

Numero do Exemplo	NOME IUPAC	PA:IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
472	(2R)-4-[(4-(4-ciano-2-metilfenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	32	64	8			
473	(2R)-4-[(4-(3-aminoisopropilino-7-il)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-hidroxi-3-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	16	64	16			
474	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(2-fenyl,3-oxazol-5-il)piridin-1 (2H)-il]butanamida	0,00895	>64,0	64	>64,0	64			
475	(2R)-4-[(4-(3-[(1-cianetil)tio]fenil)-3-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	8	32	8			
476	(2R)-4-[(4-(3-ciano-4-metilfenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000932	>64,0	16	64	8			
477	(2R)-4-[(4-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00192	>64,0	64	>64,0	32			
478	3-[(4-[(1-(3R)-4-(hidroxiemino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-6-il)fenil]propenoato de metilo	0,000129	>64,0	2	4	1			
479	(2R)-4-[(4-(3-ciano-4-etoxifenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00461	>64,0	64	>64,0	16			
480	(2R)-4-[(4-(3-(difluorometoxi)fenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00262	>64,0	8	16	4			

Número do Exemplo	NOME IUPAC	PA: IC50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tempo de Retenção	Método	MASSA
481	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(12-oxo-4-(11-oxo-3,4-dihidro-1H-isocromen-7-il)piridin-1(2H)-il)butanamida	0,0236	>64,0	>64,0	>64,0	64			
482	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-metoxiquinolin-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0213	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0			
483	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000808	>64,0	8	32	8			
484	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(4-metil-2-oxo-1,3,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida		>64,0	>64,0	>64,0	>64,0			
485	(2R)-4-[4-(3-aminoisquinolin-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,00129	>64,0	64	>64,0	32			
486	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-(3-oxo-1,5-dihidro-2-benzofuran-5-il)piridin-1(2H)-il)butanamida	0,0304	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0			
487	(2R)-4-[4-(4-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,000178					0,59	a	467,3
488	4-[4-(3-ciclopentilpropoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida	0,0109	64	8	64	64	0,71	a	415,3

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- WO 2008105515 A [0204]
- WO 2006063281 A [0207]

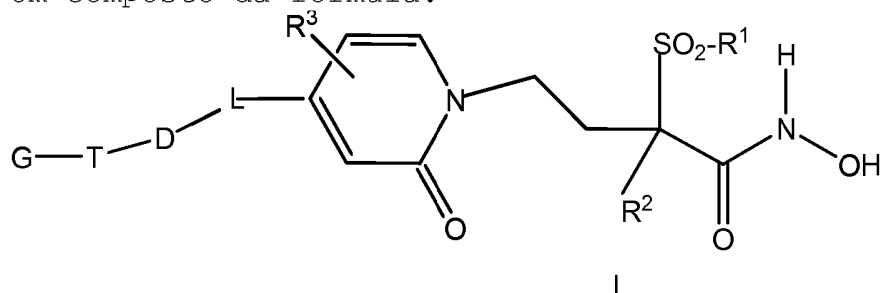
Documentos de não patente citados na descrição

- *CID*, 2006, vol. 42, 657-68 [0002]
- *Biochem Pharm*, 2006, vol. 71, 991 [0002]
- *Ann. Rev. Biochem*, 2007, vol. 76, 295-329 [0003]
- *Biochemistry*, 2006, vol. 45, 7940-48 [0003]
- **STAHL; WERMUTH**. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. Wiley-VCH, 2002 [0011]
- **T. HIGUCHI; W. STELLA**. Pro-drugs as Novel Delivery Systems. *ACS Symposium Series*, vol. 14 [0014]
- Bioreversible Carriers in Drug Design. Pergamon Press, 1987 [0014]
- Protective Groups in Organic Chemistry. Plenum Press, 1973 [0015]
- **T.W. GREENE; P.G.M. WUTS**. Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley-Interscience, 1999 [0015]
- *Tet. Lett.*, 2005, vol. 46, 7917 [0031]
- *JOC*, 1980, vol. 45 (8), 1486-89 [0032]
- *Expert Opin. Drug Saf.*, 2008, vol. 7 (3, www.informahealthcare.com) [0049]
- *Journal of Organic Chemistry*, 2006, vol. 71 (22), 8424-8430 [0115]
- **QU, W.** *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, vol. 50, 3380-3387 [0200]

- *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 3479-34871 **[0334]**
- *Journal of Chemical Research*, 2007, vol. 12, 728-732 **[0349]**
- Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. LSI document M7-A7. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006 **[0371]**
- Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S18. Clinical and Laboratory Standards Institute **[0371]**

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
em que:

R^1 é representado por C_1 - C_3 alquilo;

R^2 é representado por hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

R^3 é representado por hidrogénio, halogénio, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 alcoxi, trifluorometilo, ou trifluorometoxi;

L está ausente, ou é representado por uma fração selecionada a partir do grupo que consiste em C_1 - C_6 alquileno, que pode ser opcionalmente substituído em que até 6 átomos de hidrogénio são substituídos por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio, ciano, sulfonamida, imino, iminohidroxi, $-O-R^a$, $-SR^3$, e $-NR^3R^b$, em que R^a e R^b são, cada um, independentemente representados por hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo; C_2 - C_6 alcenileno; C_2 - C_6 alcinileno;

$-(CH_2)_p-O-(CH_2)_n$,

$-(CH_2)_p-O-(CH_2)_z-O-(CH_2)_n-$;

n é representado por um número inteiro que varia de 0 a 4;

p é representado por um número inteiro que varia de 0 a 4;

q é representado por um número inteiro que varia de 0 a 6

z é representado por um número inteiro que varia de 1 a 4;

D é representado por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em:

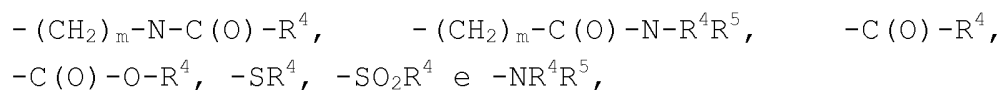
- i) (C_3-C_{10}) cicloalquilo saturado ou parcialmente insaturado, em que o dito cicloalquilo é um radical trialquilo cíclico, bicíclico unido por ponte bicíclico

ou bicíclico em que cada fração cíclica tem 3 a 10 átomos de carbono, e em que o dito grupo cicloalquilo pode ser opcionalmente substituído, em que até 4 átomos de hidrogénio são substituídos por um substituinte ou substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogénio, ciano, nitro, hidroxí, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, oxo, - SO₂NR⁴R⁵, - (CH₂)_m-NR⁵-C(O)-R⁴, - (CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴-SR⁴, -SO₂R⁴ e -NR⁴R⁵, cujos substituintes podem ser os mesmos ou diferentes;

ii) (C₆-C₁₀)arilo, opcionalmente substituído com até 4 substituintes diferentes de hidrogénio, em que cada substituinte é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio, ciano, nitro, hidroxí, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, -SO₂NR⁴R⁵, - (CH₂)_m-NR⁵-C(O)-R⁴, - (CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴ e -NR⁴R⁵,

iii) heteroarilo, opcionalmente substituído em que até 4 átomos de carbono da fração heteroarilo podem ser substituídos com um substituinte, cada substituinte é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio, ciano, nitro, hidroxí, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, SO₂NR⁴R⁵, - (CH₂)_m-N-C(O)-R⁴, - (CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, - SR⁴, -SO₂R⁴ e -NR⁴R⁵,

iv) heterocíclico, opcionalmente substituído em que até 4 átomos de carbono da fração heterocíclico pode ser substituído com um substituinte, cada substituinte é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio, ciano, nitro, hidroxí, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, oxo, SO₂NR⁴R⁵,



T está ausente, ou é representado por $-\text{S}-(\text{CH}_2)_z-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_z-\text{S}-(\text{CH}_2)_n$, $-(\text{CH}_2)_q-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-(\text{CH}_2)_p$, $\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquilenos, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ alquilenos, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_z-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_z-\text{O}-(\text{CH}_2)_z-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_z-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{SH}$, ou $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, e;

G está ausente, ou é representado por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em:

i) $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ cicloalquilo saturado ou parcialmente insaturado, em que o dito cicloalquilo é um radical trialquilo cíclico, bicíclico unido por ponte bicíclico ou bicíclico em que cada fração cíclica tem 3 a 10 átomos de carbono, e em que o dito grupo cicloalquilo pode ser opcionalmente substituído, em que até 4 átomos de hidrogénio são substituídos por um substituinte ou substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogénio, ciano, nitro, hidroxil, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, trifluorometil, trifluorometoxil, fosfato, oxo, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^5-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{N}-\text{R}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$ e $-\text{NR}^4\text{R}^5$, cujos substituintes podem ser os mesmos ou diferentes;

ii) $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ arilo opcionalmente substituído com até 4 substituintes diferentes de hidrogénio, em que cada substituinte é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio, ciano, nitro, hidroxil, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, trifluorometil, trifluorometoxil, fosfato, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^5-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{N}-\text{R}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$ e $-\text{NR}^4\text{R}^5$;

iii) heteroarilo, opcionalmente substituído em que até 4 átomos de carbono da fração heteroarilo podem ser

substituídos com um substituinte, cada substituinte é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio, ciano, nitro, hidroxí, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, SO₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_m-M-C(Q)-R⁴, -(CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴ e -NR⁴R⁵, e;

iv) heterocíclico, opcionalmente substituído em que até 4 átomos de carbono da fração heterociclo pode ser substituído com um substituinte, cada substituinte é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio, ciano, nitro, hidroxí, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, oxo, SO₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_m-N-C(O)-R⁴, -(CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴ e -NR⁴R⁵;

R⁴ e R⁵ são, cada um, independentemente representados por hidrogénio ou C₁-C₆ alquilo; e m é 0-4.

2. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ e R² são, cada um, metilo.
3. Um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R³ é hidrogénio.
4. Um composto de acordo com a reivindicação 2 ou 3, em que o dito composto é o enantiómero R.
5. Um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1, 2, 3, ou 4, em que L está ausente.
6. Um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1, 2, 3, 4, ou 5, em que G e T estão ausentes.

7. Um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1-6, em que D é (C₆-C₁₀)arilo opcionalmente substituído com até 4 substituintes diferentes de hidrogénio, em que cada substituinte é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio, ciano, nitro, hidroxil, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, trifluorometil, trifluorometoxi, fosfato, -SO₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_m-NR⁵-C(O)-R⁴, -(CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴ e -NR⁴R⁵.

8. Um composto de acordo com a reivindicação 6, em que D é fenilo opcionalmente substituído com até 4 substituintes diferentes de hidrogénio, em que cada substituinte é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogénio, ciano, nitro, hidroxil, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, trifluorometil, trifluorometoxi, fosfato, -SO₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_m-NR⁵-C(O)-R⁴, -(CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴ e -NR⁴R⁵.

9. Um composto de acordo com a reivindicação 1 selecionado a partir de:

(2R)-N-hidroxil-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida;

(2R)-N-hidroxil-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[(E)-2-fenilvinil]piridin-1(2H)-il}butanamida;

(2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(2-feniletil)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida;

cloridrato de

(+/-)-4-[4-{4-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxil-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(2R)-N-hidroxil-4-[4-{4-(cis-3-hidroxiciclobutil)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(2R)-N-hidroxil-4-[4-{4-(trans-3-hidroxiciclobutil)fenil}-

2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil)
butanamida;
(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(4-hidroxiciclohexil)oxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)
butanamida;
(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(cis-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metil-sulfonil)
butanamida;
(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)
butanamida;
(2R)-4-[4-{2-Fluoro-4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)
butanamida;
(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
(2R)-4-{4-[4-(3-cianopropoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-{[3-(hidroximetil)ciclobutil]metoxi}fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
N-hidroxi-4-[4-{4-[(4-hidroxi-4-metilpentil)oxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)
butanamida;
N-hidroxi-4-[4-(4-{[3-(hidroximetil)ciclobutil]oxi}fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)
butanamida;
(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)
butanamida;
(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-{[3-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclobu

til]oxi}fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-
 2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-4-[4-{3-fluoro-4-[(4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]f
 enil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-
 2-(metilsulfonil) butanamida;
 N-hidroxi-4-[4-{4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil}-2-oxop
 iridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-4-[4-{4-[(3,4-dihidroxi-4-metilpentil)oxi]fenil}-2-o
 xopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)
 butanamida;
 (2R)-4-[4-{2-fluoro-4-[(cis-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fe
 nil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-
 2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenil
 piridin-1(2H)-il) butanamida;
 (2R)-4-[4-(2-fluoro-4-hidroxi-3-metilfenil)-2-oxopiridin-
 1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-4-[4-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-
 2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-
 piran-2-iloxi) butanamida;
 (2R)-4-[4-(2,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hi
 droxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-4-[4-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi
 -2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-1
 (2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il
]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxopiridin
 -1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)
 butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(2-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo
 piridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-
 N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;

(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-1(2H)-il]butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(2-metilpirimidin-4-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-4-{4-[4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida;
 N-hidroxi-4-[4-{4-(3-hidroxiopropoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 N-hidroxi-4-[4-{4-(3-hidroxiopropil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[2-(3-hidroxiciclobutil)etoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (+/-)-N-hidroxi-4-[4-(6-metoxi-2-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-piridin-4-ilfenil)piridin-1(2H)-il]butanamida;

N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-quinolin-7-il)piridin-1(2H)-il) butanamida;
 N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(2-piridin-4-iletoxi)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-(metilsulfonil)butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)piridin-1(2H)-il]butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida;
 2R)-4-[4-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-butanamida;
 (2R)-4-[4-(3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-4-[4-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-4-[4-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-4-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-4-[4-(2,3-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(2-metoxietil)tio]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-4-[4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(2,3,4-trifluorofenil)piridin-1(2H)-il]butanamida;
 4-[4-(Benziloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 N-Hidroxi-2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)

1)-2-(metilsulfonil) butanamida;
 4-((4-Ciclohexil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida;
 2-Etil-N-hidroxi-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanamida;
 (2R)-4-(3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-4-(5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 2-((etilsulfonil)-N-hidroxi-2-metil-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-(4-metoxi-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-4-[4-{4-[(6-metoxipiridin-3-il)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) butanamida;
 (2R)-4-[4-{4-[difluoro(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 N-hidroxi-4-[4-{4-[(1E)-N-metoxietanimidoil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 N-Hidroxi-4-[4-{4-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]-3-metilfenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(3-fenilazetidín-1-il)piridin-1(2H)-il]butanamida;
 (2R)-N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il]butanamida;
 4-[4-(3-Ciclohexilpropoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-1'-piri

midin-2-il-1',2',3',6'-tetrahidro-4,4'-bipiridin-1(2H)-il
) butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-(2-naftil)-
 2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida;
 (2R)-4-[4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-
 N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-4-[4-(3,4-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hid
 roxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(1
 ,3-tiazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida;
 (2R)-4-[4-(2-cloro-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N
 -hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-isoxazol-3-ilfenil)-2-oxopiridin-1
 (2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-pr
 opionilfenil)piridin-1(2H)-il]butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-(cis-3-hidroxi-3-metilciclobutil)f
 enil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metil- sulfonil)
 butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(t
 rifluorometil)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{3-metil-2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-tr
 iazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-2-(metilsulfonil)
 butanamida;
 (2R)-4-(4-ciclohex-1-en-1-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hid
 roxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-4-(4-ciclohept-1-en-1-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hi
 droxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(3-hidroxiciclobutil)metil]fenil}
 -2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)
 butanamida;
 (2R)-N-hidroxi-4-[4-{6-[(1S)-1-hidroxi-etil]-2-naftil}-2-o
 xopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;
 N-hidroxi-4-[4-(6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il
)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)

butanamida;

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

N-hidroxi-4-[4-{4-(1-hidroxi-etil)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;

N-hidroxi-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-indol-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil) butanamida;

4-[4-(2-ciclopentiletoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;

N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(2-feniletoksi)piridin-1(2H)-il]butanamida; e

4-[4-(4-acetilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

10. O composto de acordo com a reivindicação 1 que é (2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

11. O composto de acordo com a reivindicação 1 que é (2R)-4-[4-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. O composto de acordo com a reivindicação 1 que é (2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-(4-metoxi-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. O composto de acordo com a reivindicação 1 que é (2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

14. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13 em combinação com um ou mais adicionais agentes antibacterianos.

15. Uma composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1-13 em mistura com pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

16. Um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1-13 para utilização no tratamento de infecções bacterianas.