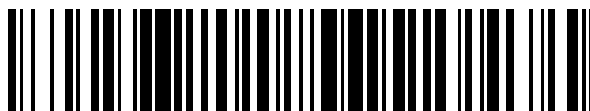


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 820**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4412	(2006.01)	C07D 407/04	(2006.01)
A61K 31/4418	(2006.01)	C07D 407/10	(2006.01)
A61K 31/4427	(2006.01)	C07D 409/04	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	C07D 413/10	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
C07D 213/64	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 401/08	(2006.01)		
C07D 401/10	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2010 E 10803646 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 2512474**

54 Título: **Derivados del ácido hidroxámico N-enlazados útiles como agentes antibacterianos**

30 Prioridad:

16.12.2009 US 287035 P

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

30.12.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BROWN, MATTHEW FRANK;
CHE, YE;
MARFAT, ANTHONY;
MELNICK, MICHAEL JOSEPH;
MONTGOMERY, JUSTIN IAN y
REILLY, USA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 525 820 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido hidroxámico N-enlazados útiles como agentes antibacterianos.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a novedosos derivados del ácido hidroxámico que son útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas, especialmente infecciones por bacterias Gram negativas. La invención se refiere también a procedimientos de utilización de dichos compuestos en el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

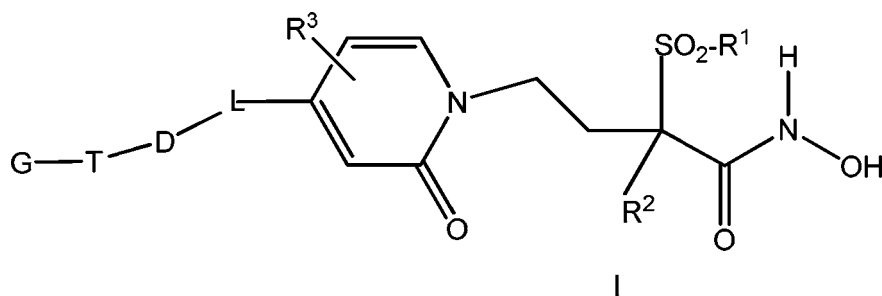
Antecedente de la invención

10 La infección por bacterias Gram negativas tales como *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae que producen β -lactamasa de amplio espectro (ESBL), y *Acinetobacter baumannii* representan un problema sanitario muy importante, especialmente en el caso de infecciones contraídas en entornos hospitalarios. Además, existe un nivel creciente de resistencia a los tratamientos antibióticos actuales, que limita gravemente las opciones de tratamiento. Por ejemplo, en 2002, el 33 % de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* producidas en unidades de cuidados intensivos eran resistentes a fluoroquinolonas, mientras que la resistencia a imipenem era del 22 % (CID 42: 657-68, 2006). Además, las infecciones por microorganismos multirresistentes (MDR) también están aumentando; en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, las MDR aumentaron del 4 % en 1992 al 14 % en 2002 (Biochem Pharm 71: 991,2006).

15 Las bacterias Gram negativas son únicas por que su membrana exterior contiene liposacárido (LPS), que es fundamental para mantener la integridad de la membrana, y es esencial para la viabilidad de la bacteria (revisado por Ann. Rev. Biochem 76: 295-329, 2007). El componente lípido principal del LPS es el Lípido A, y la inhibición de la síntesis del Lípido A es letal para la bacteria. El Lípido A se sintetiza en la superficie citoplasmática de la membrana interior de la bacteria mediante una ruta que está compuesta por nueve enzimas diferentes. Estas enzimas están fuertemente conservadas en la mayoría de bacterias Gram negativas. LpxC es la enzima que cataliza la primera etapa comprometida en la ruta biosintética del Lípido A, la eliminación del grupo *N*-acetilo de la UDP-3-O-(*R*-3-hidroxiiristoil)-*N*-acetilglucosamina. LpxC es una enzima dependiente de Zn^{2+} que no tiene un homólogo en los mamíferos, lo que la convierte en una buena diana para el desarrollo de antibióticos novedosos. Se han notificado varios inhibidores de LpxC [UDP-3-O-(*R*-3-hidroxiiristoil)-GlcNAc desacetilasa] con baja afinidad nM (Biochemistry 45: 7940-48, 2006).

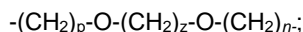
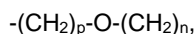
Sumario de la invención

20 Se ha descubierto una nueva clase de inhibidores de LpxC. Estos compuestos, o sus sales farmacéuticas, se pueden representar mediante la Fórmula I siguiente:



en la que:

35 R^1 está representado por alquilo C_1-C_3 ;
 R^2 está representado por hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;
 R^3 está representado por hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , trifluorometilo, o trifluorometoxi;
 L está ausente, o está representado por un resto seleccionado entre el grupo que consiste en alquilenilo C_1-C_6 que puede estar opcionalmente sustituido, alquenileno C_2-C_6 , alquilenileno C_2-C_6 ,



n está representado por un número entero comprendido entre 0 y 4; p está representado por un número entero comprendido entre 0 y 4;

q está representado por un número entero comprendido entre 0 y 6; z está representado por un número entero comprendido entre 1 y 4;

D está representado por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:

- i) cicloalquilo (C₃-C₁₀), opcionalmente sustituido,
- ii) arilo (C₆-C₁₀), opcionalmente sustituido,
- iii) heteroarilo, opcionalmente sustituido,
- iv) heterocíclico, opcionalmente sustituido,

5

T está ausente, o está 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-alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -S-alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -O-(CH₂)_z-O-(CH₂)_z-O-(CH₂)_n-, -S-(CH₂)_z-S-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-SH, o -(CH₂)_n-OH, y;

10

G está ausente, o está representado por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:

- i) cicloalquilo (C₃-C₁₀), opcionalmente sustituido;
- ii) arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido,
- iii) heteroarilo, opcionalmente sustituido, y;
- iv) heterocíclico, opcionalmente sustituido.

15

Los compuestos de Fórmula I muestran actividad antibacteriana, especialmente contra organismos Gram negativos. Se pueden utilizar para tratar infecciones bacterianas en mamíferos, especialmente seres humanos. Los compuestos también se pueden utilizar en aplicaciones veterinarias, tal como el tratamiento de infecciones en el ganado y en animales de compañía.

20

Los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de una variedad de infecciones; especialmente infecciones por bacterias Gram negativas incluyendo neumonía hospitalaria, infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (bacteriemia y sepsis), infecciones de la piel y de los tejidos blandos, infecciones quirúrgicas, infecciones intraabdominales, infecciones del pulmón (incluyendo las producidas en pacientes con fibrosis quística), *Helicobacter pylori* (y alivio de las complicaciones gástricas asociadas tale como la enfermedad por úlcera péptica, carcinogénesis gástrica, etc.), endocarditis, infecciones del pie diabético, osteomielitis, e infecciones del sistema nervioso central.

25

Para simplificar la administración, los compuestos se mezclarán de forma típica con al menos un excipiente y se formularán en una forma farmacéutica. Los ejemplos de dichas formas farmacéuticas incluyen comprimidos, cápsulas, soluciones/suspensiones para inyección, aerosoles para inhalación y soluciones/suspensiones para ingestión oral.

Descripción detallada de la invención

Definiciones e ilustraciones

30

Como se usa en la totalidad de la presente solicitud, incluyendo las reivindicaciones, los siguientes términos tienen los significados que se definen a continuación, salvo que se indique específicamente otra cosa. El plural y el singular deberán tratarse de forma indistinta, salvo en la indicación del número:

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

35

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

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

40

d. "alquileo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, que tiene enlaces simples para unirse a otros grupos en dos átomos de carbono diferentes. Los ejemplos de dichos grupos alquileo incluyen metileno, etileno, *n*-propileno, isopropileno, *n*-butileno, isobutileno, pentileno, etc. Este resto alquileo puede estar opcionalmente sustituido en el que hasta un máximo de 6 átomos de hidrógeno están sustituidos por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, sulfonamida, imino, iminohidroxi, -O-R^a, -SR³, y -NR^aR^b en las que cada uno de R^a y R^b están representados de manera independientemente por hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

45

e. "alquilenilo C₂-C₆" se refiere a un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene enlaces simples para su unión a otros grupos en dos átomos de carbono diferentes. Los ejemplos de dichos grupos incluyen -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH=CH-, etc.

f. "alquinileno C₂-C₆" se refiere a un grupo alquino de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene enlaces simples para su unión a otros grupos en dos átomos de carbono diferentes. Los ejemplos de dichos grupos incluyen -CH₂-C≡C-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH=CH-, etc.

50

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

h. "alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, pentilo, etc. Dicho grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido, en el que hasta un máximo de 6 átomos de hidrógeno están sustituidos por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, sulfonamida, imino,

55

iminoalcoxi, iminohidroxi, iminoalquilo, -O-R^a, -SR^a, y -NR^aR^b en las que cada uno de R^a y R^b están representados

de manera independientemente por hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

i. "alcoxi C₁-C₆" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, pentoxi, etc.; que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido adicionalmente con halógeno, hidroxilo, tiol o amino (-NH₂).

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

k. Un resto cicloalquilo (C₃-C₁₀) como se ha descrito anteriormente. puede estar opcionalmente sustituido, en el que hasta un máximo de 4 átomos de hidrógeno están sustituidos por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquiloxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, oxo, -SO₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_m-NR⁵-C(O)-R⁴, -(CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)R⁴, -C(O)-O-R⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴ y -NR⁴R⁵, en las que cada uno de R⁴ y R⁵ está representado de forma independiente por hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) que se pueden sustituir opcionalmente tal como se ha definido anteriormente, y m es 0-4. Estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar situados en cualquier posición del anillo que sea químicamente permisible.

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

m) "arilo (C₆-C₁₀)" significa un hidrocarburo cíclico aromático tal como se ha definido anteriormente. dicho resto arilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes distintos de hidrógeno, cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, 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 y -NR⁴R⁵, en las que m, R⁴ y R⁵ son tal como se ha definido anteriormente. Estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar situados en cualquier posición del anillo que sea químicamente permisible. "Fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un anillo de fenilo sustituido tal como se ha descrito anteriormente.

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

o. "heteroarilo, opcionalmente sustituido" se refiere a un resto heteroarilo tal como se ha definido anteriormente, en el que hasta un máximo de 4 átomos de carbono del resto heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente, cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, SO₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_m-N-C(O)-R⁴, -(CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)R⁴, -C(O)-O-R⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴ y -NR⁴R⁵, en las que m, R⁴ y R⁵ son tal como se ha definido anteriormente. Estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar situados en cualquier posición del anillo que sea químicamente permisible.

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

q. "heterocíclico, opcionalmente sustituido" se refiere a un resto heterocíclico tal como se ha definido anteriormente, en los que hasta un máximo de 4 átomos de carbono del resto heterociclo pueden estar sustituidos con un sustituyente, cada sustituyente está independientemente

seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquiloxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, 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 y -NR⁴R⁵, en las que m, R⁴ y R⁵ son tal como se ha definido anteriormente. Estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar situados en cualquier posición del anillo que sea químicamente permisible. Cualquier átomo de nitrógeno de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆), o cualquier otro sustituyentes anteriormente citado, si dicha sustitución es químicamente permisible. Cualquier átomo de azufre del anillo puede estar

adicionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de oxígeno.

r. "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de Fórmula I que, cuando se administran a un paciente, proporciona el efecto deseado; es decir, disminuir la gravedad de los síntomas asociados a una infección bacteriana, disminución del número de bacterias en el tejido afectado, y/o evitar que aumente el número de bacterias en el tejido afectado.

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

t. "tratar" se refiere a la capacidad de los compuestos para mejorar, aliviar o ralentizar el progreso de la infección bacteriana (o enfermedad) en el paciente o cualquier lesión tisular asociada con la enfermedad.

u. "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con el resto de ingredientes que componen una formulación y/o con el mamífero que se va a tratar con la misma.

v. "isómero" significa "estereoisómero" e "isómero geométrico" como se define a continuación.

w. "estereoisómero" significa compuestos que tienen uno o más centros quirales y cada centro puede estar en la configuración R o S. Los estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoméricas enantioméricas y epiméricas, así como los racematos y sus mezclas.

v. "isómero geométrico" significa compuestos que pueden existir en las formas cis, trans, anti, *entgegen* (E), y *zusammen* (Z) así como mezclas de los mismos.

w. Los compuestos de "Fórmula I", "fórmula I" y "compuestos de la invención" se utilizan de forma indistinta en la totalidad de la solicitud y deberán tratarse como sinónimos.

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

La invención se refiere también a sales de adición de bases de los compuestos de la invención. Las bases químicas que se pueden utilizar como reactivos para preparar estas sales de bases farmacéuticamente aceptables son las que forman sales de bases no tóxicas con dichos compuestos. Dichas sales básicas no tóxicas incluyen, pero no se limitan a las derivadas de dichos cationes farmacológicamente aceptables tales como los cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina solubles en agua tales como *N*-metilglucamina-(me-glumina), y las sales de alcanolammonio inferior y otras sales básicas de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos no limitantes de sales de bases adecuadas incluyen sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, las sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Los métodos para fabricar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención son conocidos de los expertos en la materia.

Algunos de los compuestos de la fórmula (I) pueden existir como isómeros geométricos. Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos, existiendo por tanto como dos o más, formas estereoisoméricas. La presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales e isómeros geométricos de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas. Los enantiómeros individuales se pueden obtener mediante separación quiral o utilización del enantiómero relevante en la síntesis.

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

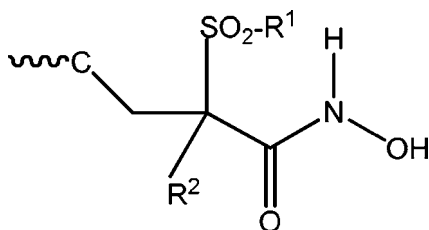
También se divulgan profármacos de los compuestos de la invención. De este modo, algunos derivados de los compuestos de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran a o se aplican sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de la invención con la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan como "profármacos". Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T.

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

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

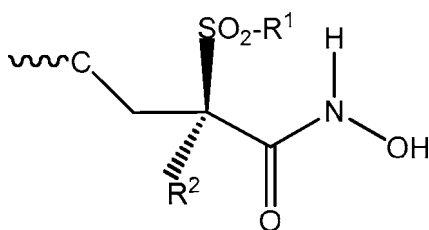
La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en la fórmula (I), salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos entran dentro del alcance de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en análisis de la distribución en tejidos del fármaco o sustrato. Los isótopos tritados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, los isótopos ^{14}C , son especialmente preferidos por su facilidad de preparación y de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede conseguir determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida in vivo o necesidad de una dosificación inferior y, de este modo, se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y los profármacos de los mismos se pueden preparar, generalmente, llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas y/o en los ejemplos siguientes, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente disponible fácilmente por un reactivo no marcado isotópicamente.

Todos los compuestos de Fórmula I contienen un resto sulfonilo como se representa gráficamente a continuación:



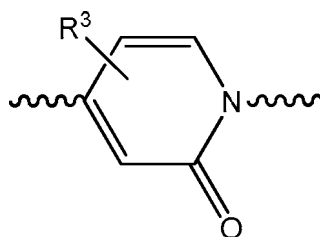
Este resto sulfonilo siempre estará sustituido con un resto alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$. De forma típica será metilo. El átomo de carbono adyacente al sulfonilo puede estar opcionalmente sustituido, tal como se representa mediante R^2 . Típicamente, ambos R^1 y R^2 serán metilo.

Como será evidente para los expertos en la materia, el átomo de carbono adyacentes al resto sulfonilo es un centro quiral. Por tanto, los compuestos pueden existir en forma de racemato, como el enantiómero S, o como el enantiómero R. En una realización adicional, los compuestos se pueden preparar y administrar como el enantiómero R, como se representa gráficamente a continuación:



Como será evidente para los expertos en la materia, el compuesto tal como se sintetiza en raras ocasiones estará presente exclusivamente como un enantiómero único. El enantiómero opuesto (es decir, el enantiómero S) puede estar presente en cantidades poco importantes (es decir, "prácticamente puro"). Esta cantidad poco importante puede representar hasta un 10 % en peso, de forma más típica un valor no superior al 5 % en peso y en una realización adicional no superior al 1 % en peso.

Todos los compuestos de Fórmula I contienen una piridinona como se representa gráficamente a continuación:



Este anillo piridinona está unido al resto de la molécula mediante las posiciones 1 y 4 como se ha representado gráficamente antes. El resto piridinona puede estar opcionalmente sustituido, como se representa gráficamente por el resto R^3 . R^3 puede representar un sustituyente distinto de hidrógeno, como se ha definido anteriormente. Este sustituyente distinto de hidrógeno puede estar ubicado en cualquiera de las posiciones 3, 4 y 5 del anillo piridinona. Típicamente R^3 representará hidrógeno.

Aunque la presencia de L, T y G son opcionales, todos los compuestos de Fórmula I contendrán uno de los sustituyentes definidos por D. D puede ser cualquiera de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico, como se ha definido anteriormente. Estos sistemas de anillo también pueden estar opcionalmente sustituidos, como se ha definido anteriormente. Cualquier posición de D químicamente permisible puede estar unida a la posición 4 del anillo piridina o bien D puede estar conectado a la piridinona mediante el enlazador definido por L.

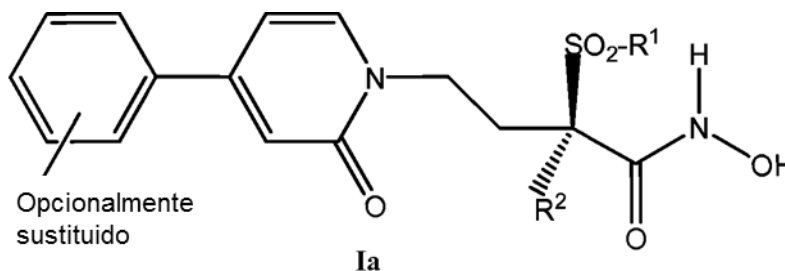
La molécula puede contener uno de los sustituyentes definidos por G. G, si está presente, puede estar unido directamente a D. Alternativamente, el enlazador T puede conectar G y D. G puede ser cualquiera de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico tal como se ha definido anteriormente. Estos sistemas de anillo también pueden estar opcionalmente sustituidos, como se ha definido anteriormente.

Si G está ausente, la molécula puede finalizar en cualquiera de T o D como la cola. Si la molécula finaliza con T, entonces un experto en la técnica reconocerá que cualquiera de los enlazadores especificados anteriormente tendrá un átomo de hidrógeno adicional en el átomo del extremo de dicho sustituyente especificado, debido a la falta de un enlace a G.

Realizaciones más específicas de la invención incluyen compuestos de Fórmula I en la que:

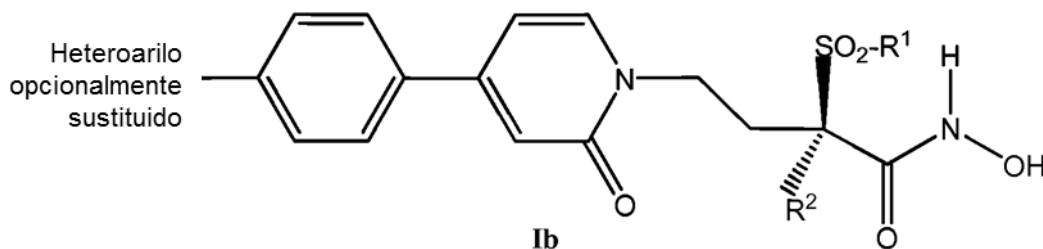
- a) R^1 es metilo;
- b) cada uno de R^1 y R^2 es metilo;
- c) R^3 es hidrógeno;
- d) L está ausente;
- e) el compuesto está presente como el enantiómero R (es decir, prácticamente puro);
- f) R^1 y R^2 son cada uno metilo, D está representado por fenilo opcionalmente sustituido y el compuesto está presente como el enantiómero R (es decir, sustancialmente puro);
- g) R^1 y R^2 son cada uno metilo, L, G y T están todos ausentes, D está representado por fenilo opcionalmente sustituido, y el compuesto está presente como el enantiómero R (es decir, prácticamente puro);
- h) R^1 y R^2 son cada uno metilo, L está ausente, D está representado por fenilo opcionalmente sustituido, T está ausente, G está representado por heteroarilo, opcionalmente sustituido y el compuesto está presente como el enantiómero R (es decir, prácticamente puro);

En una realización adicional, la invención se dirige a un subgénero representado por la fórmula la siguiente. Como se representa gráficamente a continuación, L, T y G están todos ausentes. D es fenilo opcionalmente sustituido, R^3 es hidrógeno y el compuesto está presente como el enantiómero R (es decir, el enantiómero S puede estar opcionalmente presente como una impureza poco importante, de forma típica no más del 5 %, de forma típica no más del 1 %, En una realización adicional, el anillo de fenilo está sustituido con un máximo de 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , trifluorometilo, trifluorometoxi, y alquilo C_1-C_3 , opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno.



En una realización adicional, la invención se dirige a un subgénero representado por la fórmula Ib. siguiente. Como se representa gráficamente, L y T están ambos ausentes, D es fenilo unido directamente a G que es heteroarilo

opcionalmente sustituido. R^3 es hidrógeno y el compuesto está presente como el enantiómero R (es decir, el enantiómero S puede estar opcionalmente presente como una impureza poco importante, de forma típica no más del 5 %, de forma típica no más del 1 %,



5 Síntesis

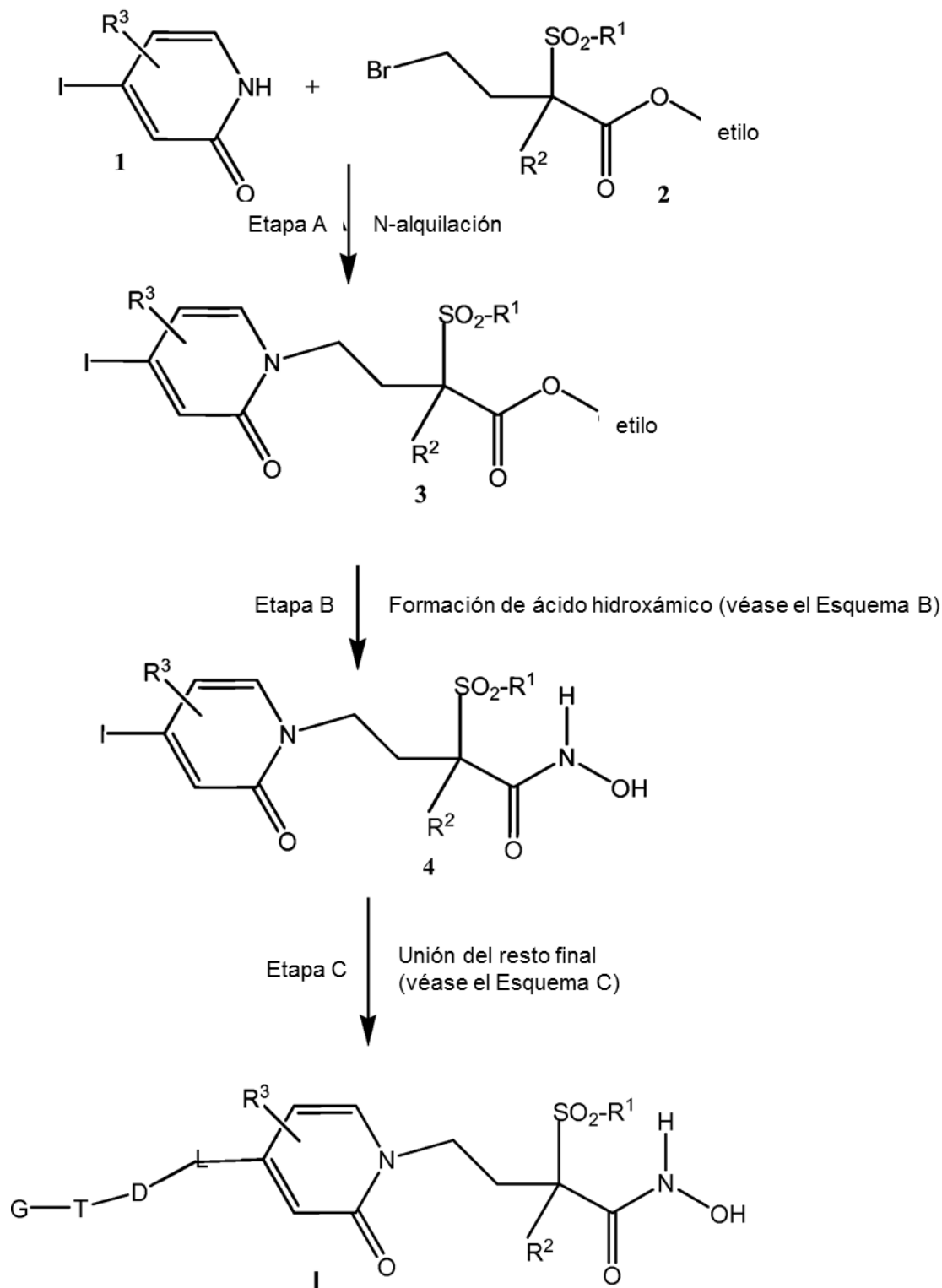
Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar mediante una variedad de métodos que son análogos a los conocidos en la materia. Los esquemas de reacción presentados a continuación ilustran un método para preparar estos compuestos. Otros, incluyendo sus modificaciones, serán evidentes para los expertos en la materia.

10 El Esquema A siguiente ilustra la forma de preparar los compuestos de Fórmula I. La etapa inicial de la síntesis, como se representa en el Esquema A, es realizar una reacción de *N*-alquilación entre la piridinona de estructura 1 y el derivado de sulfonilo de estructura 2, que genera el derivado de sulfonil-piridinona de estructura 3. En la Etapa B, que se ilustra adicionalmente en el Esquema B, el carboxilato al final de la estructura 3 se convierte en el derivado de ácido hidroxámico tal como se representa en la estructura 4. En la Etapa C, que se ilustra adicionalmente en el Esquema C, el resto del extremo, L-D-T-G, está unido a la posición 4 del resto piridinona, que genera el compuesto de Fórmula I deseado.

15 Como será evidente para los expertos en la materia, el orden en que se llevan a cabo la Etapa B y la Etapa C no es algo fundamental. Si se desea, el resto final representado por L-D-T-G puede estar unido a la piridinona y a continuación el resto hidroxámico se puede incorporar a la molécula. Del mismo modo, el equipo sintético puede completar parcialmente bien la Etapa B o la Etapa C y volver a esta parte de la molécula después de completar las modificaciones necesarias en el otro extremo de la molécula. Dichas variaciones serán evidentes para los expertos en la materia.

20

ESQUEMA A

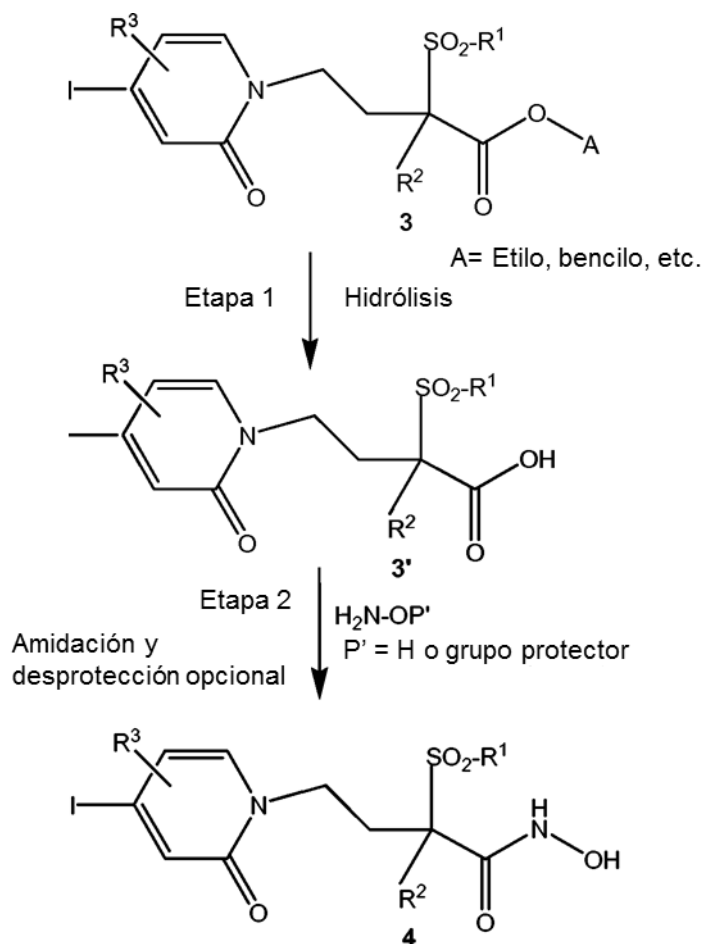


5 La *N*-alquilación representada anteriormente en la Etapa A se puede llevar a cabo usando técnicas bien conocidas de los farmacéuticos expertos en química médica. Uno de los materiales de partidas es el derivado de 2-piridinona de estructura 1. En esta piridinona, R³ se deberá representar mediante el mismo resto que se desea en el producto final, o una de sus variantes protegidas. Muchos de estos derivados de piridinona son conocidos en la materia, y el resto se puede producir usando técnicas sintéticas análogas a las conocidas en la materia. Se dirige la atención del lector hacia Tet. Lett. (2005) Vol. 46, 7917 para una descripción de dichas técnicas. La preparación 2A a continuación, también ilustra su preparación.

El otro reactivo es el alquilsulfonato protegido de estructura 2. Tanto R^1 como R^2 se deberán representar mediante el mismo resto que se desea en el producto final. Se representa un grupo protector de etilo, pero se puede sustituir con cualquier grupo protector convencional. Estos alquilsulfonatos también son conocidos en la materia. Se dirige la atención del lector hacia JOC, (1980) Vol. 45, 8, 1486-89 para una descripción de su preparación. La preparación 1A a continuación, también ilustra su preparación.

La *N*-alquilación se puede llevar a cabo como se conoce en la materia. Típicamente, cantidades equivalentes de los compuestos de estructura 1 y 2 se ponen en contacto en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, etc. Los reactivos se calientan típicamente, y la reacción continúa hasta su finalización. El producto deseado de estructura 3 se puede recuperar y aislar como es conocido en la materia. Si se desea, se puede purificar, o alternativamente el producto bruto se puede utilizar en la siguiente etapa de reacción.

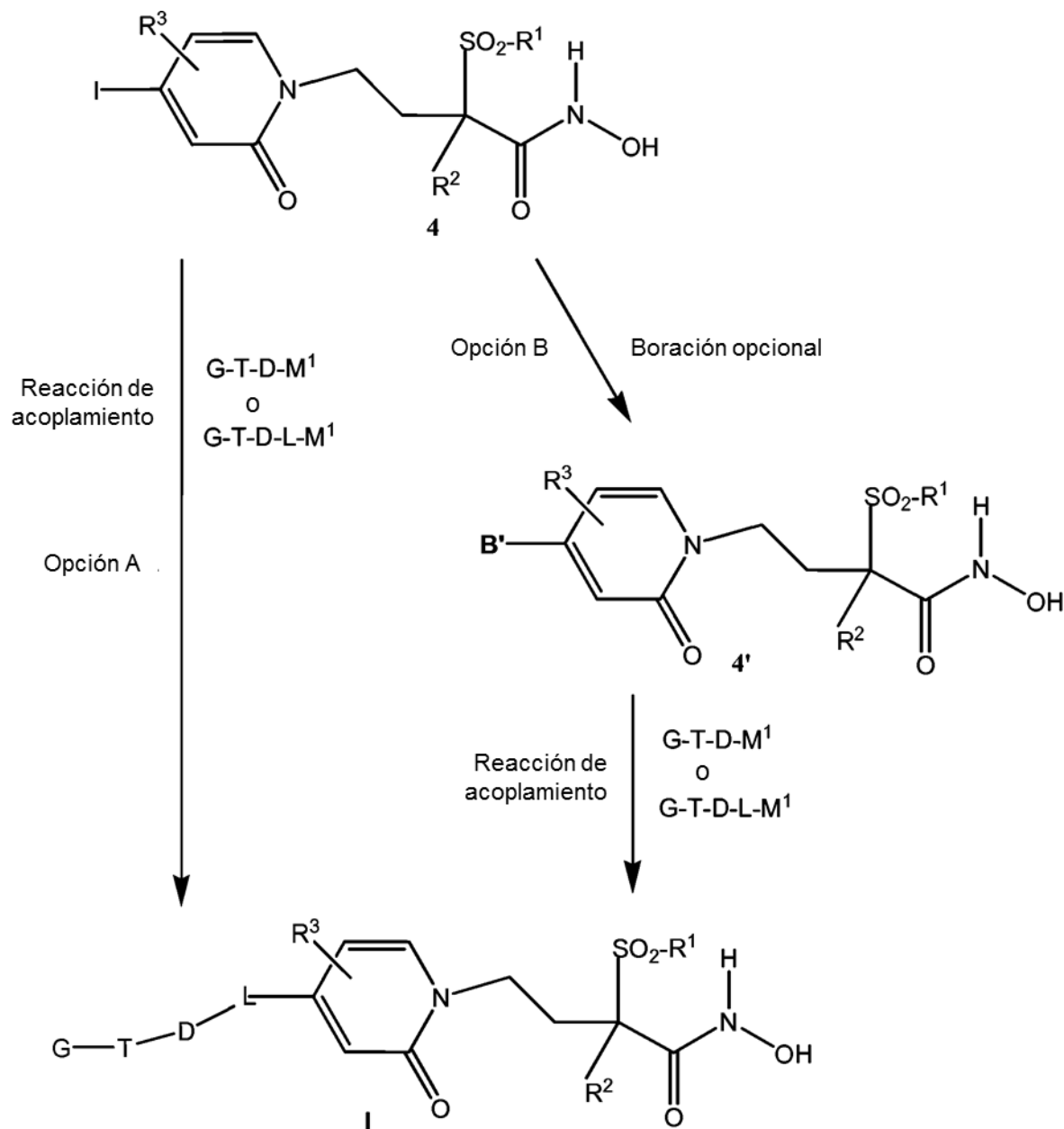
Esquema B - Formación del ácido hidroxámico



El Esquema B ilustra la forma de incorporar el resto ácido hidroxámico a las moléculas. Como se representa en el Esquema 1, el grupo protector se elimina del ácido carboxílico, generando de esta forma el compuesto intermedio de estructura 3'. La forma en que esto se lleva a cabo variará con la identidad del grupo protector real, y es bien conocida de los expertos en la materia.

En la Etapa 2, el resto ácido hidroxámico, tal como se representa gráficamente, se incorpora a la molécula. Esto se puede llevar a cabo como se conoce en la materia. Si se desea, se puede utilizar una hidroxilamina protegida, seguido por una reacción de desprotección posterior. Alternativamente, la hidroxilamina se puede incorporar directamente. En cualquier caso, la funcionalidad ácido hidroxámico se incorpora a la molécula usando reacciones de amidación convencionales. Por ejemplo, el compuesto de estructura 3' se puede poner en contacto con un exceso de cloruro de oxalilo, en un disolvente aprótico tal como diclorometano para permitir la formación del cloruro de ácido correspondiente, seguido de la adición de un exceso bien de la hidroxilamina o de la hidroxilamina protegida. A continuación, la reacción se deja continuar hasta su finalización y el compuesto de estructura 4 o su compuesto intermedio protegido correspondiente se aísla del medio de reacción y se purifica como es conocido en la materia. Como se ha mencionado anteriormente, cualquier desprotección, si es necesaria, se puede llevar a cabo como se conoce en la materia. Alternativamente, la amida se puede conformar usando el reactivo de acoplamiento de amida, 1,1'-carbonilimidazol o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida ("EDCI"), como es conocido en la técnica.

Esquema C - Unión del grupo final



5 En el Esquema C, como se muestra anteriormente, la cola de la molécula, es decir, L-D-T-G, está unida en la posición 4 del compuesto intermedio de piridinona *N*-hidroxilada generado en la Etapa B. La reacción de acoplamiento representada en el Esquema C se puede llevar a cabo mediante dos métodos alternativos.

En la Opción A, la función haluro en la posición 4 se desplaza directamente mediante el grupo de cola deseado. En la Opción B, el resto haluro se convierte en un éster de boronato que posteriormente se desplaza directamente mediante el grupo de cola deseado. Se puede usar cualquiera de las estrategias.

10 Si se selecciona la Opción B, la boronación se puede llevar a cabo usando técnicas bien conocidas en la materia. Por ejemplo, el compuesto intermedio de estructura 4 se pone en un disolvente aprótico tal como (tal como tetrahidrofurano o dioxano) y a continuación se pone en contacto con un organoborano (tal como neopentilo diboro, bis(pinacolato)diborano, etc.) en presencia tanto de un catalizador de metal de transición (es decir, paladio) y una base (acetato de potasio, carbonato de cesio, etc.). La reacción se deja continuar hasta su finalización. El compuesto intermedio borilado descrito mediante la estructura 4' se puede aislar y purificar como es conocido en la materia, o bien, el compuesto bruto se puede utilizar directamente en la siguiente etapa de reacción.

15 Sin tener en cuenta de si selecciona la Opción A o la Opción B, finalmente se lleva a cabo una reacción de acoplamiento para unir el resto final, G-T-D-L, a la posición 4 del compuesto intermedio de piridinona. En el Esquema

C anterior, el reactivo simultáneo se representa como G-T-D-L-M¹. Sin embargo, se recuerda al lector que la presencia de G, T, y L son todas opcionales. Solo D es necesario. De esta manera, el reactivo simultáneo con la piridinona puede ser cualquiera de D-M¹, T-D-M¹, G-T-D-M¹, G-T-D-L-M¹, T-D-L-M¹ o D-L-M¹. Por lo tanto, G-T-D-L-M¹ estará representado mediante el mismo resto que se desea en el producto final, excepto en que estará sustituido por un átomo de halógeno, un metal como el magnesio, cobre, o un éster de boronato, etc. en el punto deseado de unión al compuesto intermedio de piridinona (es decir, el otro reactivo). Las colas abarcadas por la Fórmula I, es decir, G-T-D-L, bien son conocidas en la materia o bien se pueden preparar mediante métodos análogos a los conocidos en la materia.

La forma en que la reacción de acoplamiento se lleva a cabo varía en función del tipo de enlace que se forme, es decir (carbono-carbono, carbono-nitrógeno, carbono-oxígeno, carbono-azufre, etc.). Si se desea un enlace carbono-carbono, entonces se puede utilizar una estrategia Suzuki-Miyaura. En ese tipo de reacción, M¹ se representará mediante un ácido/éster borónico o un átomo de halógeno. Cantidades equivalentes molares de los reactivos se pondrán en contacto con un disolvente tal como THF, dioxano, agua, tolueno, o una mezcla de los mismos; en presencia de un catalizador de metal de transición tal como paladio, o níquel (o catalizador unido a resina) junto con una base como carbonato de sodio, carbonato potásico, fluoruro de cesio o carbonato de cesio. Los reactivos se calentarán mediante microondas o cualquier otra técnica convencional hasta su finalización. Tras completar, el producto deseado se puede aislar y recuperar de la reacción y después purificarse como es conocido en la materia.

De forma alternativa, se puede utilizar una estrategia de acoplamiento de Ullmann. En dicha reacción, M¹ será cobre o níquel, y la posición 4 de la piridinona estará sustituida con un átomo de yodo (es decir, se escogerá la Opción A). Cantidades equivalentes de los reactivos se pondrán en contacto en un disolvente aprótico tal como éter, DMF, o DME y los reactivos se calientan hasta que la reacción se completa. El producto deseado de fórmula I se puede aislar y purificar como es conocido en la materia.

Si se desea un enlace carbono-oxígeno o carbono-azufre, entonces se puede utilizar una reacción de acoplamiento de Williamson/Ullmann o bien de Mitsunobu para producir estos derivados. G-T-D-L-M¹ estará representado mediante el mismo resto que se desea en el producto final, excepto en que estará sustituido por una función hidroxilo en el punto de unión deseado a la piridinona. Si se desea un tioéter, G-T-D-L-M² será un resto disulfuro adecuadamente sustituido.

La reacción de éter de Ullmann se puede llevar a cabo en presencia de sales de cobre. Si se utiliza un enfoque de éter de Williamson, entonces cantidades equivalentes de los reactivos se ponen en contacto en un disolvente aprótico tal como dioxano en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fases tal como 18-corona-6. Una base como hidróxido potásico, t-butóxido de sodio o metóxido de sodio se añadirán también de forma típica. Los reactivos se calentarán mediante microondas o cualquier otra técnica convencional hasta finalizar la reacción. El producto deseado se puede aislar y purificar como es conocido en la materia.

Si se desea un enlace carbono-nitrógeno, entonces se puede utilizar una estrategia de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig o de Ullmann, similar a la descrita anteriormente. Cantidades equivalentes de los reactivos se ponen en contacto en un disolvente aprótico tal como éter, dimetilformamida, o dimetiloxetano en presencia de una fuente de cobre, como acetato de cobre, y una base como piridina o un catalizador como un complejo de paladio. La reacción se dejará continuar hasta su finalización y el producto deseado se puede aislar y purificar como es conocido en la materia.

Los esquemas de reacción representados anteriormente para producir el compuesto de Fórmula I son meramente ilustrativos. Como será evidente para los expertos en la materia, se pueden modificar dependiendo del compuesto específico, disponibilidad de los reactivos, etc.

Usos médicos y veterinarios

Los compuestos se pueden utilizar para el tratamiento o prevención de trastornos infecciosos, especialmente los causados por bacterias Gram negativas susceptibles y con resistencia multifármaco. Los ejemplos de dichas bacterias Gram negativas incluyen *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter spp.*, *Achromobacter spp.*, *Aeromonas spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella spp.*, *Borrelia spp.*, *Brucella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Citrobacter diversus (koseri)*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium spp.*, *Haemophilus influenzae* (β -lactamasa positivo y negativo), *Helicobacter pylori*, *Klebsiella oxitoca*, *Klebsiella pneumoniae* (incluyendo los que codifican β -lactamasas de espectro ampliado (a partir de ahora en el presente documento "ESBL"), *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis* (β -lactamasa positivo y negativo), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus vulgaris*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, miembros de *Enterobacteriaceae* que expresan KPC de ESBL, CTX-M, metalo- β -lactamasas, y beta-lactamasas de tipo AmpC que transmiten resistencia a las cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemos, y combinaciones de beta-lactama/inhibidor de beta-lactamasa actualmente disponibles, *Mannheimia haemolyticus*, *Pasteurella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Serratia marcescens*, *Treponema spp.*, *Burkholderia cepacia*, *Vibrio spp.*, *Yersinia spp.*, y *Stenotrophomonas malophilia*.

En una realización más específica, la bacteria Gram negativa se selecciona entre el grupo que consiste en *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*,

Klebsiella oxitoca, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* y miembros de las *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas* que expresan ESBL, KPC, CTX-M, metalo- β -lactamasas, y β -lactamasas de tipo AmpC que transmiten resistencia a las cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemos, y combinaciones de β -lactama/inhibidor de β -lactamasa actualmente disponibles.

- 5 Los ejemplos de infecciones que se pueden tratar con los compuestos de Fórmula I incluyen la neumonía hospitalaria, infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (bacteriemia y sepsia), infecciones de la piel y de los tejidos blandos, infecciones quirúrgicas, infecciones intraabdominales, infecciones del pulmón en pacientes con fibrosis quística, pacientes que padecen infecciones del pulmón, endocarditis, infecciones del pie diabético, osteomielitis, e infecciones del sistema nervioso central.
- 10 Además, los compuestos se pueden utilizar para tratar infecciones por *Helicobacter pylori* en el tracto GI de seres humanos (y otros mamíferos). La eliminación de estas bacterias está asociada con resultados mejores para la salud incluyendo menos síntomas dispépticos, menor recurrencia de úlcera péptica y repetición de hemorragias, riesgo reducido de cáncer gástrico, etc. Una discusión más detallada sobre la erradicación de *H. pylori* y su impacto sobre la enfermedad gastrointestinal se puede encontrar en: www.informahealthcare.com, Expert Opin. Drug Saf. (2008) 7(3).
- 15 Para mostrar esta actividad antiinfecciosa, los compuestos deben administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz. Se entiende que una "cantidad terapéuticamente eficaz" describe una cantidad suficiente del compuesto para tratar la infección, a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico de este tipo. Deberá entenderse, sin embargo, que el médico a cargo del paciente, dentro del alcance del buen criterio médico, decidirá la dosis diaria total del compuesto. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier
- 20 paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración, y de la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o de manera coincidente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en
- 25 la práctica médica. Sin embargo, y como directriz general, la dosificación diaria total está comprendida de forma típica entre aproximadamente 0,1 mg/kg/día y aproximadamente 5000 mg/kg/día en dosis únicas o divididas. Normalmente, las dosificaciones para seres humanos estarán comprendidas entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg por día, en dosis unitarias o múltiples.
- 30 Cualquier vía utilizada habitualmente para tratar enfermedades infecciosas, incluyendo la administración oral, parenteral, tópica, rectal, transmucosal, e intestinal, se puede utilizar para administrar los compuestos. Las administraciones parenterales incluyen inyecciones para generar un efecto sistémico o inyecciones directamente en la zona afectada. Los ejemplos de administraciones parenterales incluyen la inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intratecal, e intraocular, intranasal, intraventricular o bien técnicas de infusión. Las administraciones tópicas incluyen el tratamiento de zonas fácilmente accesibles mediante aplicación local, tales como,
- 35 por ejemplo, ojos, oídos incluyendo infecciones externas y del oído medio, vaginal, herida abierta, piel incluyendo la superficie cutánea y las estructuras dérmicas subyacentes, u otro tracto intestinal inferior. La administración transmucosal incluyen las aplicaciones en aerosol nasal o por inhalación.

Formulaciones

- 40 Los compuestos de la invención se pueden formular para su administración de cualquier forma para su uso en medicina humana o veterinaria, de manera análoga a otros agentes bioactivos como los antibióticos. Dichos métodos son conocidos en la materia y se resumen a continuación.
- La composición se puede formular para su administración mediante cualquier ruta conocida en la materia, como la subcutánea, por inhalación, oral, tópica o parenteral. Las composiciones pueden estar en cualquier forma conocida en la materia, incluyendo pero sin limitarse a comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, cremas o preparaciones
- 45 líquidas, tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.
- Las formulaciones tópicas de la presente invención puede presentarse en forma de, por ejemplo, pomadas, cremas o lociones, pomadas/gotas oftálmicas y gotas óticas, apósitos impregnados y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales adecuados tales como conservantes, disolventes o auxiliares de la penetración de fármacos y emolientes, etc. Dichas formulaciones tópicas pueden también incluir portadores convencionales, tales como bases de
- 50 crema o de pomada y etanol o alcohol oleílico para lociones. Dichos portadores pueden estar presentes, por ejemplo, desde aproximadamente 1 % a aproximadamente 98 % de la formulación.
- Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en una presentación en forma de dosis unitaria, y pueden incluir excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o
- 55 glicina; lubricantes para empastillado, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden estar revestidos de acuerdo con métodos que serán conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otros vehículos adecuados antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden incluir aditivos convencionales, tales como agentes suspensores, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos como glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo *p*-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

Para administración parenteral, las formas farmacéuticas unitarias se preparan utilizando el compuesto y un vehículo estéril, siendo agua lo habitual. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizada, puede estar bien suspendido o bien disuelto en el vehículo u otro disolvente adecuado. Al preparar las soluciones, el compuesto puede estar disuelto en agua para inyección y esterilizarse por filtración antes de introducirse en un vial o ampolla adecuados, y su precintado. De maneja ventajosa, se pueden disolver en el vehículo agentes como un anestésico local, un conservante y agentes tamponantes. Para potenciar la estabilidad, la composición se puede liofilizar antes de su introducción en el vial y eliminarse el agua a vacío. El polvo seco liofilizado se precinta a continuación en el vial y se puede suministrar un vial adjunto de agua para inyección para reconstituir el líquido antes del uso. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, excepto en que la composición se suspende en el vehículo en lugar de quedar disuelta, y que la esterilización no se puede llevar a cabo mediante filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en el vehículo estéril. De maneja ventajosa, un tensioactivo o agente humectante se incluye en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

Las composiciones pueden incluir, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 % en peso, hasta aproximadamente 60 % en peso, del principio activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden dosis unitarias, cada unidad contendrá, por ejemplo, de aproximadamente 5-500 mg del principio activo. La dosificación empleada para un ser humano adulto estará comprendida, por ejemplo, entre aproximadamente 10 y 3000 mg por día, dependiendo de la vía y de la frecuencia de administración.

Si se desea, los compuestos de la invención pueden administrarse junto con uno o más agentes antibacterianos adicionales ("el principio activo adicional"). Dicho uso de los compuestos de la invención junto con un principio activo adicional puede ser para el uso simultáneo, adicional o secuencial.

Los ejemplos y preparaciones que se proporcionan a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y procedimientos de preparar dichos compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no está limitado de ningún modo por el alcance de los ejemplos y preparaciones siguientes. En los ejemplos siguientes, las moléculas con un único centro quiral, a menos que se indique de otra manera, existen como una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique de otra manera, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Pueden obtenerse enantiómeros/diastereómeros mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

Ejemplos

Procedimientos experimentales

Los experimentos se llevaron a cabo de forma general en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), especialmente en los casos en que se emplearon reactivos o compuestos intermedios sensibles al oxígeno o a la humedad. Se utilizaron de forma general disolventes y reactivos comerciales sin purificación adicional, incluyendo disolventes anhidros en los casos adecuados (por lo general productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Los datos de espectrometría de masas se notificaron tanto para la cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS) como para la ionización química a presión atmosférica (APCI). Los desplazamientos químicos en la resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) referidos a los picos residuales de los disolventes deuterados utilizados. Los puntos de fusión son sin corregir. Los espectros de masas de baja resolución (LRMS) se registraron bien en un equipo Hewlett Packard 5989®, utilizando ionización química (amonio), o una plataforma Fisons (o Micro Mass) de ionización química a presión atmosférica (APCI) que utiliza una mezcla 50/50 de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1 % como agente ionizante. Temperatura ambiente se refiere a 20-25 °C.

Para las síntesis que hagan referencia a los procedimientos de otros Ejemplo, las condiciones de reacción (duración de la reacción y la temperatura) pueden variar. En general, las reacciones fueron seguidas por cromatografía de capa fina o espectrometría de masas, y se sometieron a elaboración en caso preciso. Las purificaciones puede variar entre experimentos: por lo general, los disolventes y las relaciones de disolventes utilizadas para los eluyentes/gradientes se seleccionaron para proporcionar valores adecuados de R_f o de tiempo de retención.

En la descripción anterior y en los ejemplos siguientes, las siguientes abreviaturas tienen los significados siguientes. Si una abreviatura no se define, tiene su significado generalmente aceptado.

	Ac.	=	acuoso
	bm	=	multiplete amplio
	BOC	=	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	da	=	doblete amplio
5	sa	=	singlete amplio.
	CDI	=	1,1'-carbonildiimidazol
	d	=	doblete,
	dd	=	doble doblete,
	dc	=	doble cuartete
10	dt	=	doble triplete,
	DIAD	=	azocarboxilato de diisopropilo
	DMF	=	dimetilformamida
	DMA	=	dimetilacetamida
	DMAP	=	dimetilaminopiridina
15	DMSO	=	dimetil sulfóxido
	eq.	=	equivalentes
	g	=	gramos
	h	=	horas
	HPLC	=	cromatografía líquida de alta presión
20	LG	=	grupo saliente
	m	=	multiplete
	M	=	molar
	% M	=	porcentaje en moles
	máx	=	máximo
25	meq	=	miliequivalente
	mg	=	miligramos
	ml	=	mililitro
	mm	=	milímetro
	mmol	=	milimol
30	q	=	cuartete,
	s	=	singlete
	t o tr	=	triplete
	TBS	=	<i>tert</i> -butildimetilsililo
	TFA	=	ácido trifluoroacético
35	THF	=	tetrahidrofurano
	TLC	=	cromatografía en capa fina
	p-TLC	=	cromatografía en capa fina preparativa
	µl	=	microlitro
	N	=	normalidad
40	MeOH	=	metanol
	DCM	=	diclorometano
	HCl	=	ácido clorhídrico
	ACN	=	acetonitrilo
	MS	=	espectrometría de masas
45	ta	=	temperatura ambiente
	EtOAc	=	acetato de etilo
	EtO	=	etoxi
	Ac	=	acetato
	NMP	=	1-metil-2-pirrolidona
50	µl	=	microlitro
	J	=	constante de acoplamiento
	RMN	=	resonancia magnética nuclear
	MHz	=	megahercio
	Hz	=	hercio
55	m/z	=	relación entre masa y carga
	min	=	minutos
	ppt	=	precipitado
	CBZ	=	benciloxicarbonilo
	DCC	=	1,3-diciclohexilcarbodiimida
60	PyBop	=	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidinofosfonio
	Pd(dppf)Cl ₂	=	cloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) complejo Pd(dppf)Cl ₂ DCM
	Pd tetraquis	=	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
	Pd (II) EnCat	=	Pd (II) EnCat™BINAP 30
	LDA	=	diisopropilamida de litio
65	mCPBA	=	ácido metacloroperbenzoico
	MTBE	=	metil <i>tert</i> butil éter

	CDMT	=	2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina
	NMM	=	N-metil morfina
	TMS	=	trimetil sililo
	TPP	=	trifenilfosfina
5	TPPO	=	óxido trifenilfosfina
	DME	=	dimetil éter
	IPA	=	isopropanol
	Et ₂ O	=	dietil éter
	LiHMDS	=	hexametildisilazida/bis(trimetilsilil)amida de litio
10	9-BBN	=	9-Borabicyclo[3.3.1]nonano
	sat.	=	disolución saturada
	MeTHF	=	2-metiltetrahidrofurano

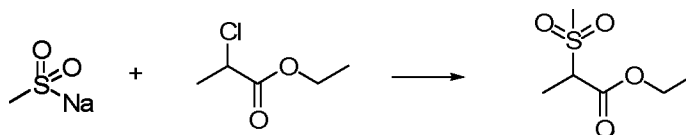
PREPARACIÓN DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

Preparación 1

15 Preparación 1A

(+/-)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo y enantiómeros individuales (R) y (S).

Etapa A) 2-(metilsulfonyl)propanoato de etilo



20 Metilsulfonato de sodio (103 g, 937 mmol) se combinó con 2-cloropropionato de etilo (109 g, 892 mmol) en etanol (350 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml. La reacción se calentó a 77 °C durante 20 horas, y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de celite, y la almohadilla del filtro se lavó con etanol y la combinación de filtrados se concentró a vacío. El producto en bruto se suspendió con éter dietílico (250 ml), y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (51 g, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,32 (t, J = 7,05 Hz, 3 H) 1,67 (d, J = 7,47 Hz, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 3,83 - 3,92 (m, 1 H) 4,18 - 4,37 (m, 2 H).

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

30 Hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2,33 g, 58,3 mmol) se lavó con hexano (2x10 ml) en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 ml bajo atmósfera de nitrógeno en DMF (30 ml). La suspensión se trató gota a gota con 2-(metilsulfonyl)propanoato de etilo (10,0 g, 55,49 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfrió a 0 °C, y se trató gota a gota con 1,2-dibromoetano (5,17 ml, 58,8). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante la noche. La mezcla se inactivó con una disolución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y la mezcla se extrajo con dietil éter (4x50 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con una disolución saturada al 50 % de cloruro de sodio (4x50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El material en bruto se cromatografió en gel de sílice (350 g, malla 230-400) eluyendo con EtOAc/hexano 10-20 % para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (7,9 g, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,33 (t, J = 7,05 Hz, 3 H) 1,64 (s, 3 H) 2,49 - 2,59 (m, 1 H) 2,78 (ddd, J = 13,89, 10,16, 6,64 Hz, 1 H) 3,05 (s, 3 H) 3,33 - 3,41 (m, 1 H) 3,46 - 3,54 (m, 1 H) 4,22 - 4,37 (m, 2 H).

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

40 El (+/-)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo en bruto (1,82 kg) se purificó mediante cromatografía en columna usando una columna LP-600 y tolueno como eluyente para dar como resultado el (+/-)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo bruto (1,63 kg). El material purificado se disolvió en etanol (75 g/l) y se resolvió mediante cromatografía quiral en multicolumna (condiciones relacionadas en la Tabla 1) en MCC-2 para dar como resultado el enantiómero 1 (738,4 g, rt = 4,719 min, [α]₅₈₉²⁰ = +14,1°) con una pureza enantiomérica del 99 y el enantiómero nº 2 (763,8 g, rt = 4,040 min) con una pureza enantiomérica del 95 %.^k La pureza de los enantiómeros se determinó mediante HPLC quiral, Columna Chiralpak AD 4,6x250 mm, 10 μ, longitud de onda 215 nm, fase móvil: etanol, elución isocrática a 1 ml/min a temperatura ambiente.

Tabla 1:

Fase estacionaria	ChiralPak AD, 20 μ
Dimensión columna/Temp	5x10 cm/30 °C
Fase móvil	etanol al 100 %,
Concentración de alimento	75 g/l en la fase móvil
Velocidad de alimentación	4,0 ml/min
Velocidad del eluyente	90,5 ml/min
Velocidad de refinado	35,6 ml/min
Velocidad del extracto	58,9 ml/min
Velocidad de recirculación	262 ml/min
Tiempo de periodo	1,0 min

Se determinó que el enantiómero 1 era (2R)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo.

Preparación 1B

5 **(+/-)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo y enantiómeros individuales (R) y (S)**

Etapa A) 2-cloropropanoato de bencilo

alcohol bencílico (242 ml, 253 g, 2,34 mol) y piridina (204 ml, 204 g, 2,57 mol) se disolvieron en cloruro de metileno (2,5 l) y se enfriaron a 0 °C. Cloruro de 2-cloropropanoilo (250 ml, 327 g, 2,57 mol) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura entre 0 °C y 5 °C. Tras la adición, la mezcla se dejó calentar a TA durante la noche. La mezcla se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 20 % (2,5 l), disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2,5 l), salmuera (2,5 l), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. El líquido resultante de color marrón (450 g) se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se filtró a través una almohadilla pequeña de gel de sílice. Después de concentrar, el producto bruto se purificó mediante un destilador de bulbo Kugelrohr (2*10-2 mbar, 90-95X) proporcionando el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido (420 g, 90 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 1,75 (d, 3H, CH₃), 4,45 (c, 1H, CHCl), 5,25 (s, 2H, CH₂Ar), 7,40 (m, 5H, ArH).

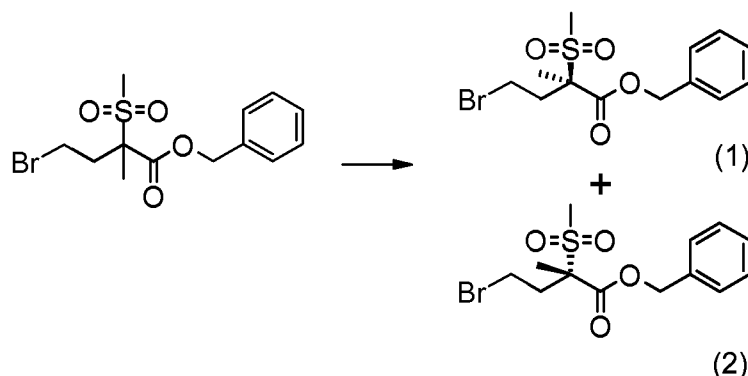
Etapa B) 2-(Metilsulfonil)propanoato de bencilo

El 2-cloropropanoato de bencilo se convirtió en el compuesto del título siguiendo el procedimiento general detallado para el 2-(metilsulfonil)propanoato de etilo en la Preparación 1 A. El compuesto del título se obtuvo como un líquido de color amarillo (389 g, 70 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 1,65 (dt, 3H, CHCH₃), 3,00 (s, 3H, SO₂CH₃), 3,95 (c, 1 H, CH), 5,25 (m, 2H, CO₂CH₂Ar), 7,40 (m, 5H, ArH).

Etapa C) (+/-)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo

El 2-(metilsulfonil)propanoato de bencilo se convirtió en el compuesto del título siguiendo el procedimiento general detallado para el (+/-)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo en la Preparación 1A. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (300 g, 58 %). RMN ¹H: (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 1,70 (s, 3H, CH₃), 2,60 (m, 1 H, CH₂CH₂Br), 2,80 (m, 1 H, CH₂CH₂Br), 3,00 (s, 3H, SO₂CH₃), 3,35 (m, 1 H, CH₂CH₂Br), 3,50 (m, 1 H, CH₂CH₂Br), 5,30 (m, 2H, CO₂CH₂Ar), 7,40 (m, 5H, ArH)

Etapa D) Separación quiral de (+/-)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo



5 (+/-)-4-Bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo (275 g) se disolvió en isopropanol/acetonitrilo (900 ml) y se resolvió con un instrumento analítico SFC-4, columna AS-H (30x250), una fase móvil de CO₂/Propanol (90/10), con un caudal de 120 g/min para proporcionar el enantiómero 1 (98 g, rt = 3,09 min, $[\alpha]_{589}^{20} = -13,9^\circ$) con una pureza enantiomérica del 99,94 %99 y el enantiómero 2 (101,5 g, rt = 4,18 min, $[\alpha]_{589}^{20} = +11,61^\circ$) con una pureza enantiomérica del 97,77 %.

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

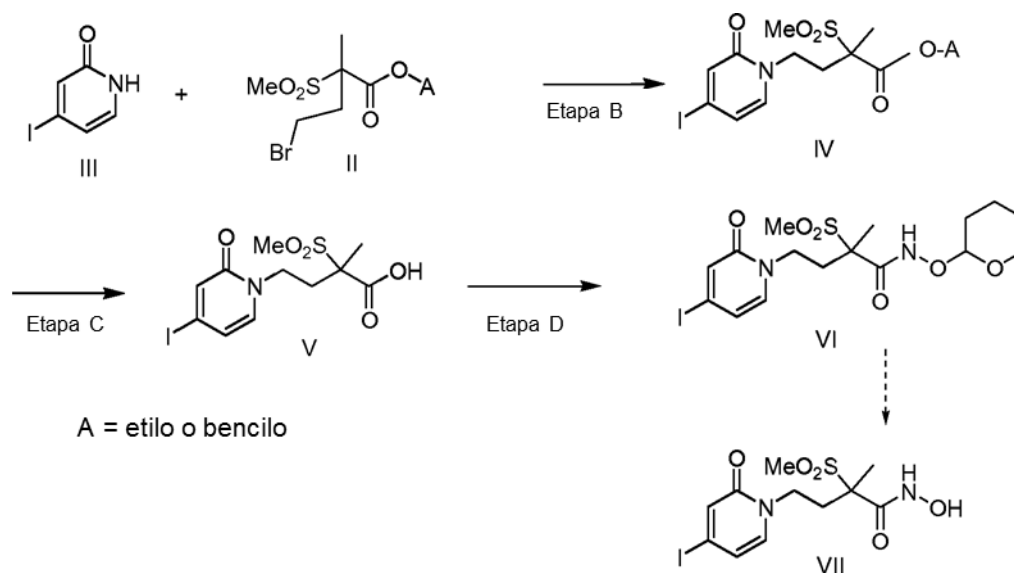
10 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,65 (s, 3 H) 2,48 - 2,60 (m, 1 H) 2,74 - 2,86 (m, 1 H) 2,95 (s, 3 H) 3,25 - 3,37 (m, 1 H) 3,40 - 3,52 (m, 1 H) 5,16 - 5,31 (m, 2 H) 7,31 - 7,40 (m, 5 H)
 $[\alpha]_{589}^{20} = -13,9^\circ$

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

15 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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)
 $[\alpha]_{589}^{20} = +11,61^\circ$

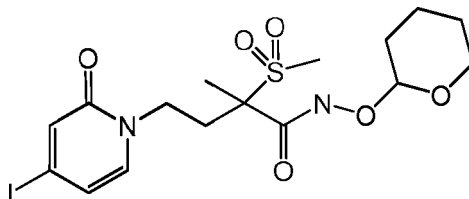
Preparación 2

20 El Esquema 2 siguiente ilustra la preparación de 4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida y su correspondiente enantiómero R. La secuencia de reacción en la Preparación 2B, es la misma con la excepción que se usó el (2R)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo como material de partida para conseguir el enantiómero deseado.



Preparación 2A

Síntesis del compuesto VI (T3): 4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida como mezcla de diastereómeros.



5

Etapa A) 4-yodopiridin-2(1H)-ona (compuesto III)

2-Fluoro-4-yodopiridina (2,21 kg, 9,91 mol) se suspendió en una mezcla de ácido acético (7 l) y H₂O (3,5 l) con agitación mecánica. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, el sólido se eliminó por filtración y se concentró a vacío. El residuo se agitó en Et₂O (3 l), el compuesto del título (1,72 kg, 7,78 mol) se recogió por filtración como un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 6,50 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 11,80 (8, 1H)

10

Etapa B) Compuesto IV(T1): 4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (A=Et)

A una mezcla de 4-yodopiridin-2(1H)-ona (3,9 g, 18 mmol), que se había producido en la Etapa A anterior, y carbonato de cesio (11,9 g, 35,3 mmol) en tetrahidrofurano (176 ml) a temperatura ambiente se añadió 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (6,08 g, 21,2 mmol) (Compuesto II). La mezcla se calentó 50 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla se lavó con cloruro de metileno y el filtrado se concentró a vacío. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con heptanos/acetato de etilo. Las fracciones deseadas se aislaron, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria para dar 4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo como un sólido. 4,73 g. LCMS: [M+1] = 428,2

20

Etapa C) Compuesto (V)T2: Ácido 4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico

A una disolución de 4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (3,26 g, 7,63 mmol), que se puede producir como en la Etapa B anterior, en tetrahidrofurano/metanol (4:1,60 ml) a temperatura ambiente se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidrato (0,9 M en agua, 15,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se acidificó con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (1 N, 16 ml) y se extrajeron tres veces con cloruro de metileno. El combinado de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío para dar el ácido 4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico como un sólido. 3,05 g.

25

LCMS: (M+1) 400,1

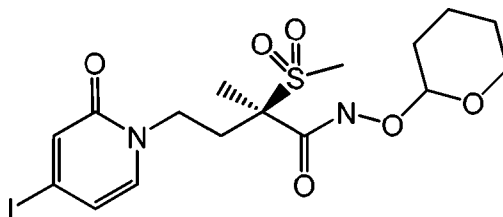
30 Etapa D) Compuesto (VI) T3:
4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

A una disolución de ácido 4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico (3,01 g, 7,54 mmol), que se puede producir como en la Etapa C anterior, en cloruro de metileno (75 ml) a temperatura ambiente se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,02 g, 10,6 mmol), 1-hidroxi benzotriazol monohidrato (2,08 g, 13,6 mmol), trietilamina (1,89 ml, 13,6 mmol) y O-tetrahidro-2H-piran-2-il-hidroxilamina (1,33 g, 11,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno dos veces. La combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para obtener un residuo bruto. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno y metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para obtener 4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida como un sólido. 3,62 g LCMS: (M-1) 497

40

Preparación 2B

Síntesis de **T6**: (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida



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

- 5 A una mezcla de 4-yodopiridin-2(1H)-ona que se puede producir como en la Etapa A de la Preparación 2A (32,9 g, 149 mmol) y carbonato de cesio (102 g, 312 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) a temperatura ambiente se añadió (2R)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo (62,3 g, 178,4 mmol). La mezcla se calentó 60 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla se lavó con acetato de etilo (500 ml), los filtrados se combinaron y se concentraron a vacío para dar un aceite de color naranja. El aceite bruto se purificó mediante filtración a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con heptanos/acetato de etilo. Se aislaron las fracciones deseadas y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria para dar como resultado el (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo como un sólido de color blanco. 44,91 g.
- 10
- 15 RMN ¹H (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 (1H, m), 2,97 (3H, s), 2,47-2,42 (2H, m), 1,73 (3H, s) ppm.

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

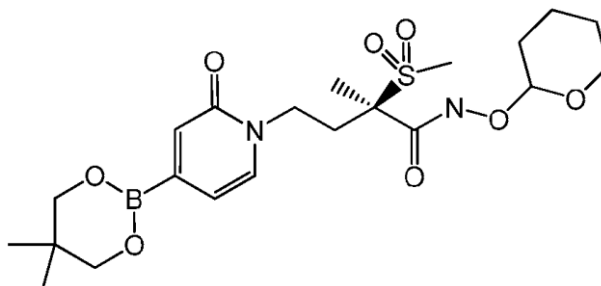
- 20 A una disolución de (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de bencilo (44,91 g, 91,7 mmol), que se puede producir como en la Etapa A anterior, en tetrahidrofurano (300 ml) y metanol (300 ml) a temperatura ambiente se añadió hidróxido de potasio (3,76 M en agua, 564 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en agua. La capa acuosa se lavó con dietil éter y a continuación se acidificó con ácido clorhídrico concentrado (~pH 2) lo que da como resultado un precipitado de color blanco. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó hasta peso constante para dar el ácido (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico como un sólido de color blanco. 33,2 g. LCMS: (M+1) 400,4 RMN ¹ (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 (1H, m), 1,68 (3H, s) ppm.
- 25

Etapa C) **T6**: (2R)-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida.

- 30 A una disolución de ácido (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico, que se puede producir como en la Etapa B anterior, (33,18 g, 83,12 mmol) en cloruro de metileno (400 ml) a temperatura ambiente se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (22,3 g, 116 mmol), 1-hidroxi benzotriazol monohidrato (22,9 g, 150 mmol), trietilamina (20,9 ml, 150 mmol) y O-tetrahydro-2H-piran-2-il-hidroxilamina (14,6 g, 125 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno dos veces. La combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un residuo bruto. El residuo en bruto se disolvió en cloruro de metileno (~150 ml) con la cantidad mínima de metanol. A esta disolución se añadió heptanos (450 ml) y la mezcla se concentró a vacío hasta obtener 150 ml y se filtró. El sólido se lavó con heptanos y se secó a vacío para obtener (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida. 26,1 g LCMS: (M-1) 497,6
- 35
- 40

Preparación 3

Síntesis de T8:
 (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



5

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

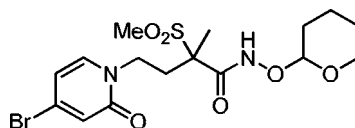
Diboro neopentilo (9,4 g, 28 mmol), KOAc (7,1 g, 69 mmol, 3 eq.) y Pd(dppf)Cl₂ (532 mg, 0,69 mmol, 0,03 eq.) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 200 ml provisto de agitador mecánico y un embudo de adición de 120 ml. El producto de la Etapa B de la Preparación 2B, ácido (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico **T5** (9,2 g, 23 mmol, 1,0 equiv.) se introdujo en el embudo de adición. El sistema se purgó con nitrógeno/vacío y se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno. DMSO desgasificado (45 ml) se introdujo en el embudo de adición. El sistema se volvió a purgar con N₂ durante 5 min. La disolución **T5** se añadió a la mezcla de reacción durante 2 min a temperatura ambiente y a continuación se calentó a 80 °C y se mantuvo a dicha temperatura durante una hora más. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se vertió sobre 100 ml de agua. La mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 6 N y se enfrió durante 30 min. Se formó un sólido de color oscuro que se recogió mediante filtración y se secó a vacío con P₂O₅ durante 3 días para obtener 13 g de producto sólido. El sólido se suspendió en 100 ml de MeOH, se añadieron 16 g de gel de sílice y la mezcla se concentró a vacío. El material preabsorbido se introdujo en un cartucho, y se llevó a una columna de gel de sílice de 80 g y se purificó con 0 a 20 % de MeOH en DCM (producto eluido a ~8 % de MeOH) en 45 min a un caudal de 60 ml/min. Las fracciones deseadas se concentraron para obtener 6,3 g de un sólido de color crema (71 %). LCMS *m/z* 318,0 (M - neopentilo + H), 396,1 (M - neopentilo + DMSO + H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 5 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. a., 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-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

A una suspensión del producto de la Etapa A anterior, **T7**, (5,0 g, 13 mmol) en 200 ml de THF se añadió N-metil morfolina (2,0 g, 20 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (2,6 g, 14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. O-tetrahydro-2H-piran-2-il-hidroxilamina se añadió a la mezcla resultante, que se agitó a TA durante 3 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró a vacío hasta un volumen bajo de ~20 ml, se añadieron 20 ml de EtOAc al líquido y la mezcla resultante se mantuvo en una nevera durante 20 h. El sólido de color blanco resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar 2,82 g del compuesto del título. LCMS *m/z* 341,71 (M - neopentilo + H).

Preparación 4

35 4-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (mezcla de diastereoisómeros)

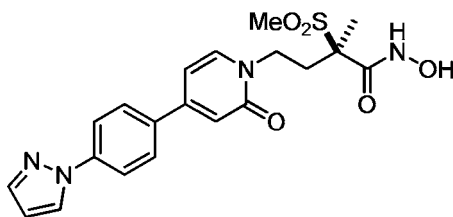


T9: 4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metil-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida.

El compuesto del título se preparó por un método análogo a la preparación de **T3** en la Preparación 2A, Etapa D, excepto en que se utilizó 4-bromopiridin-2(1 H)-ona en lugar de 4-yodopiridin-2(1 H)-ona con rendimientos comparables. *m/z*+ fue 367

Ejemplo 1

(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-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

- 5 1-(4-bromofenil)-1H-pirazol (0,34 g, 1,5 mmol), bis(pinacolato)diborano (0,53 g, 2,1 mmol) y acetato de potasio (446 mg, 4,5 mmol) se combinaron en un vial de 4 dracmas (14,3 ml) en 10 ml de dioxano. La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos, y a continuación se añadió Pd(dppf)Cl₂ (110 mg, 0,15 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se diluyó con 20 ml de EtOAc y 20 ml de una disolución 1:1 de bicarbonato de sodio saturado y agua. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo adicionalmente una vez con 10 ml de éter. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio sólido, se filtraron y se concentraron. EL material bruto se purificó por elución del material a través de una corta almohadilla de gel de sílice con EtOAc para proporcionar un sólido de color oscuro (0,42 g, 100 %). MS (LCMS) m/z 271,4 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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).

15 Etapa B)

(2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanami da

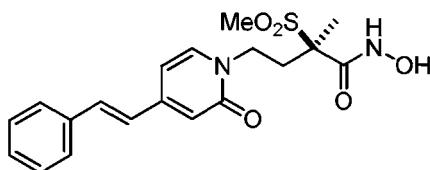
- 20 Trisdibencilidina dipaladio (29 mg, 0,049 mmol) se añadió a una mezcla de carbonato de potasio (343 mg, 2,46 mmol), 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-pirazol (133 mg, 0,49 mmol) y (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (245 mg, 0,49 mmol), que se puede sintetizar como se ha descrito en la Preparación 2B en 1,2-dimetoxietano-metanol (5,0 ml, 1:1). La reacción se calentó a 80 °C y se dejó agitar durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se filtró por una almohadilla de Celite, y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (1:0 - 9:1 acetato de etilo/metanol) para proporcionar un residuo incoloro (58 mg, 23 %). MS (LCMS) m/z 513,7 (M-1).

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

- 30 Una disolución de ácido clorhídrico (3,0 ml, 4,0 M en 1,4-dioxano) se añadió gota a gota a una disolución de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]piridin-1(2H)-il}-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (58 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (3,0 ml) y metanol (0,6 ml) a 0 °C. Después de 2 h, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con dietil éter, se filtró, se lavó con heptano, y se secó a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo claro (47 mg, 98 %). MS (APCI) m/z 431,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,71 (s, 3H), 2,36-2,43 (m, 1H), 2,59-2,68 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,96-4,05 (m 1 H), 4,30-4,40 (m, 1H), 6,56 (dd, J = 1,8, 2,3 Hz, 1H), 6,93-6,95 (m, 2H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82-7,92 (m, 5H), 8,31 (d, J = 2,3, 1 H).

Ejemplo 2

35 (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

- 40 Pd EnCat_{TM} (133 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.), se añadió a una mezcla de carbonato de potasio (166 mg, 1,2 mmol, 3,0 equiv.), ácido [(E)-2-fenilvinil]borónico (65 mg, 0,44 mmol, 1,1 equiv.), y (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (200 mg, 0,40 mmol), que se puede sintetizar como se ha descrito en la Preparación 2B, en 1,4-dioxano-agua 2:1 (3,6 ml). La

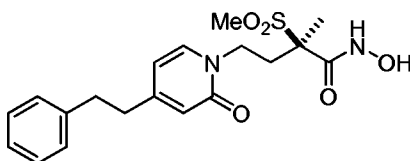
reacción se calentó a 80 °C y se dejó agitar durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se filtró por una almohadilla de Celite, y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (1:1 - 0:1 heptano/acetato de etilo) para proporcionar un residuo de color blanco (90 mg, 47 %). MS (LCMS) m/z 473,7 (M-1).

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

Una disolución de ácido clorhídrico (2,5 ml, 4,0 M en 1,4-dioxano) se añadió a una disolución de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[(E)-2-fenilvinil]piridin-1(2H)-il}-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (40 mg, 0,084 mmol) en diclorometano-metanol 5:1 (2,5 ml) a 0 °C. Después de 4 h, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con pentano-dietil éter 1:1, se filtró, se lavó con pentano y se secó a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo claro (33 mg, 76 %). MS (LCMS) m/z 391,4 (M+1). RMN ¹H (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)

Ejemplo 3

15 (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(2-feniletil)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida



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

Paladio (20 mg, 5 % sobre carbón activo) se añadió a una disolución purgada con nitrógeno de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[(E)-2-fenilvinil]piridin-1(2H)-il}-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (50 mg, 0,10 mmol), que se puede producir como en el Ejemplo 2, Etapa A, y 1,4-ciclohexadieno (0,20 ml, 2,1 mmol, 20,0 equiv) en etanol (2 ml) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante 3 días. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice, se lavó con acetato de etilo, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (1:1 - 0:1 heptano/acetato de etilo) para proporcionar un aceite incoloro (14 mg, 28 %).

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

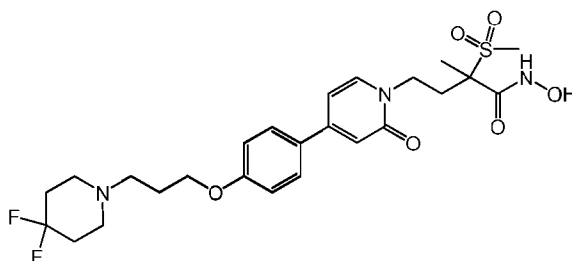
Etapa B) (2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-(2-feniletil)piridin-1(2H)-il)butanamida

Una disolución de ácido clorhídrico (1,0 ml, 4,0 M en 1,4-dioxano) se añadió a una disolución de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(2-feniletil)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (14 mg, 0,029 mmol) en diclorometano-metanol 5:1 (1,2 ml) a 0 °C. Después de 2 h, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con pentano:diclorometano 1:1, se filtró, se lavó con pentano, y se secó a presión reducida para proporcionar un sólido de color rosa claro (8 mg, 70 %). MS (APCI) m/z 393,3 (M+1)⁺. RMN ¹H (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 (sa, 1 H).

35 **Ejemplo 4**

Clorhidrato de

(+/-)-4-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propoxifenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida



Etapa A) 1-bromo-4-(3-bromopropoxi)benceno

Una suspensión de 4-bromofenol (10,0 g, 58 mmol), 1,3-dibromopropano (14,0 g, 69,4 mmol) y carbonato potásico (16,0 g, 116 mmol) en DMF/THF (1:1, 200 ml) se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se vertió sobre agua y se extrajo con éter (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (4 x 200 ml) y salmuera (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Tras concentración precipitó un sólido de color blanco, el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando una columna Anaolgix SF65-200g (hexanos / acetato de etilo 95:5) para dar el compuesto del título como un aceite transparente (6,28 g, 37 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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).

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

Una suspensión de 1-bromo-4-(3-bromopropoxi)benceno (1,85 g, 6,29 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (1,0 g, 6,34 mmol) y carbonato potásico (2,17 g, 15,7 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se calentó a 60 °C durante la noche. Después se concentró a vacío. El residuo se repartió entre éter y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron; la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando una columna Anaolgix SF40-80g (hexanos / acetato de etilo 7:3) da como resultado el compuesto del título como un aceite transparente (1,07 g, 50 %). LCMS m/z 334,3 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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).

20 Etapa C)

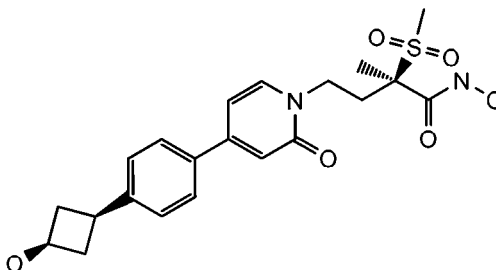
4-[4-[4-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propoxilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

Acetato de potasio (1,26 g, 12,8 mmol) se añadió a una suspensión de 1-[3-(4-bromofenoxi)propil]-4,4-difluoropiperidina (1,07 g, 3,20 mmol) en DMF (10 ml). Transcurridos 10 minutos, bis(pinacolato)diborano (1,220 g, 4,80 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) dicloro (261 mg, 0,32 mmol) se añadieron a lo anterior. La suspensión resultante se calentó a 100 °C. Transcurrida 1 hora, la reacción se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (20 ml). Se añadieron carbonato de potasio (553 mg, 1,00 mmol), (+/-)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, que se puede producir como en la Preparación 2A (500 mg, 1,00 mmol), seguido por agua (2,0 ml). Se produjo una disolución de trasparente, Pd EnCat™ (513 mg, 0,20 mmol) se añadió a lo anterior, y la suspensión resultante se calentó toda la noche a 80 °C. Transcurridas 16 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo se trituró a temperatura ambiente durante 1 hora en acetato de etilo/DCM y se filtró a través de celite. El filtrado se secó (Na₂SO₄) y se concentró.

La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando una columna Analogix SF40-80g (DMC/MeOH 95:5) da como resultado el compuesto del título como un aceite transparente (213 mg, 34 %). LCMS m/z 627,0/542,8 (M+1)

40 Etapa D) clorhidrato de (+/-)-4-[4-[4-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propoxilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 1,0 ml) se añadió a una disolución de 4-[4-[4-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (209 mg, 0,334 mmol) en 1,4-dioxano/agua (1:1, 5 ml). Transcurridos 10 minutos, la reacción se concentró para obtener un sólido de color blanco, el sólido se trituró con 2-propanol a 50 °C durante 1 h. EL compuesto del título se aisló por filtración como un sólido de color blanco (146 mg, sal de clorhidrato, 75 %). LCMS m/z 542,8 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (s, 3H) 2,22 (br s, 3 H) 2,38 (s. a., 5 H) 3,11 (s, 3 H) 3,13 - 3,26 (m, 2 H) 3,31 (s. a., 2 H) 3,74 (s. a., 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. a., 1 H) 11,18 (s. a., 1 H)

Ejemplo 5(2R)-N-hidroxi-4-{4-[4-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamidaEtapa A) Cis-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutanol

- 5 Una disolución de *cis*-3-(4-bromofenil)ciclobutanol (0,500 g, 2,20 mmol), bis(pinacolato)diborano (0,671 g, 2,64 mmol), acetato de potasio (0,864 g, 8,81 mmol) y paladio dppf (89,9 mg, 0,110 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a temperatura de reflujo. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo resultante se repartió entre éter y agua, una emulsión se eliminó por filtración. Las capas se separaron; la capa orgánica se lavó con agua (2X) y después con salmuera (1 x). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida con un cartucho Biotage SNAP Kp-sil 25 g (hexanos/acetato de etilo = 8:2) da como resultado el compuesto del título (430 mg) como un aceite transparente contaminado con *cis*-3-(4-bromofenil)ciclobutanol al 10 %.

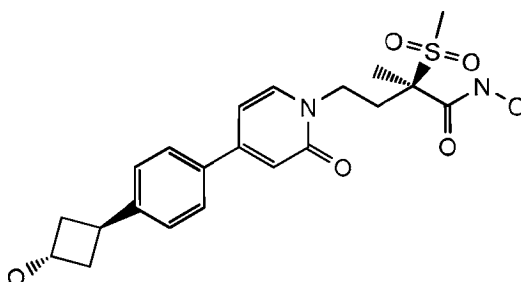
Etapa B)

- 15 (2R)-4-{4-[4-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

- 20 Se añadió agua (1,0 ml) a una suspensión de carbonato de potasio (388 mg, 2,81 mmol), (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi]butanamida, que se puede producir como en la Preparación 2 B (700 mg, 1,40 mmol), y *cis*-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutanol (385 mg, 1,40 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). Se produjo una disolución de transparente. Pd EnCat™ (380 mg, 0,15 mmol) se añadió a lo anterior, y la suspensión resultante se calentó a 100 °C. Después de 2 horas, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de celite eluyendo con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró y el residuo resultante se repartió entre diclorometano y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando una columna Analogix SF25-40g (hexanos / acetato de etilo 05:95) da como resultado el compuesto del título como un aceite transparente (625 mg, 86 %). LCMS m/z 519,2/435,2 (M+1).

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

- 30 HCl (1,0 N en agua, 3,58 ml) se añadió a una disolución de (2R)-4-{4-[4-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (620 mg, 1,20 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). Transcurridas 2 horas, la reacción se concentró para obtener un sólido de color marrón. El sólido se trituró con etanol a 50 °C, durante 30 minutos. Después de enfriarse, la filtración proporcionó el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (384 mg, 74 %). LCMS m/z 435,6 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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. a., 1 H)

Ejemplo 6(2R)-N-hidroxi-4-[4-[4-(*trans*-3-hidroxiciclobutil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butana-midaEtapa A) Trans-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutanol

- 5 Una disolución de *trans*-3-(4-bromofenil)ciclobutanol (0,500 g, 2,20 mmol), bis(pinacolato)diborano (0,671 g, 2,64 mmol), acetato de potasio (0,864 g, 8,81 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (89,9 mg, 0,110 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Después de 16 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró, el residuo resultante se repartió entre éter y agua, y una emulsión se eliminó por filtración. Las capas del filtrado se separaron; la capa orgánica se lavó con agua (2X) y después con salmuera (1 x). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación en una columna Biotage SNAP con cartucho Kp-sil de 25 g (hexanos / acetato de etilo 8:2) da como resultado el compuesto del título como un aceite transparente (508 mg, 84 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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).

15 Etapa B)

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

- 20 Se añadió agua (1,0) a una suspensión de carbonato de potasio (499 mg, 3,61 mmol), (2R)-4-[4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(2R)-tetrahydro-2H-piran-2-iloxil]butanamida, que se puede producir como en la Preparación 2 B (900 mg, 1,81 mmol), y *trans*-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclobutanol (495 mg, 1,81 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). Se produjo una disolución de transparente. Pd EnCat™ (482 mg, 0,19 mmol) se añadió a lo anterior, y la suspensión resultante se calentó a 100 °C. Después de 2 horas la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de celite eluyendo con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró y el residuo resultante se repartió entre diclorometano y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. La purificación en una columna Analogix SF25-40g (hexanos / acetato de etilo -05:95) da como resultado el compuesto del título como un aceite transparente (383 mg, 40 %). LCMS m/z 517,8 (M-1).

30 Etapa C) (2R)-N-hidroxi-4-[4-[4-(*trans*-3-hidroxiciclobutil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

- 35 HCl (1,0 N en agua, 2,17 ml) se añadió a una disolución de (2R)-4-[4-[4-(*trans*-3-hidroxiciclobutil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxil)butanamida (375 mg, 0,723 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Tras 1 hora, la reacción se concentró para obtener un sólido de color marrón. El sólido se trituró con 2-propanol a 50 °C, durante 30 minutos. Después de enfriarse, la filtración proporcionó el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (187 mg, 60 %). LCMS m/z 435,6 (M+1). RMN ¹H (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. a., 1 H)

Ejemplo 740 (2R)-N-hidroxi-4-[4-[4-(*trans*-3-hidroxiciclohexil)oxilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamidaEtapa A) 8-(4-bromofenoxil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

- 45 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol^{ref 1} (3,6 g, 20,8 mmol) se agregó a una disolución de 4-bromofenol (3,00 g, 18,96 mmol) en THF (20 ml). Trifenilfosfina (4,96 g, 18,9 mmol) y trietilamina (1,92 g, 18,9 mmol) se añadieron a lo anterior. La disolución resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió DIAD (3,83 g, 18,9 mmol) mediante adición gota a gota. La reacción se mantuvo a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y se extrajo con éter (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y el combinado se lavó con NaOH 1 N (2x100 ml), y a continuación agua (2x100 ml). La capa orgánica se

secó (Na_2SO_4)₁, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando una columna Anaolgix SF40-150g (hexanos / acetato de etilo 8:2) da como resultado el compuesto del título como un sólido cerúleo de color blanco (2,83 g, 47 % RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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)

5 Ref 1: Journal of Organic Chemistry, 71(22), 8424-8430; 2006

Etapa B) 4-(4-bromofenoxi)ciclohexanona

10 HCl 1 N (ac) (45 ml) se añadió a una disolución de 8-(4-bromofenoxi)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (2,8 g, 8,94 mmol) en THF (10 ml). La reacción se calentó a 50 °C. Tras 1 hora, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido. La reacción se extrajo con éter (1X), la fase orgánica resultante se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación en una columna Biotage SNAP con cartucho Kp-sil de 100 g (hexanos / acetato de etilo 9:1) da como resultado el compuesto del título como un sólido de color blanco (2,09 g, 87 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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

15 Se añadió borohidruro de sodio (77,3 mg, 2,04 mmol) a una disolución de 4-(4-bromofenoxi)ciclohexanona (500 mg, 1,86 mmol) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente. Transcurridos 20 minutos, la reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó por adición de HCl 1 N (ac). La reacción se concentró y el residuo resultante se repartió entre éter y HCl 1 N (ac) Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con agua y después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación en una columna Analogix SF15-12g (hexanos / acetato de etilo 8:2) da como resultado el compuesto del título como un aceite transparente (360 mg, 72 %).

20

Etapa D) 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxil]ciclohexanol

25 Una disolución de 4-(4-bromofenoxi)ciclohexanol (345 mg, 1,27 mmol), bis(pinacolato)diborano (0,388 g, 1,53 mmol), acetato de potasio (0,499 g, 5,09 mmol) y paladio dppf (52,3 mg, 0,064 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó a temperatura de reflujo. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró, el residuo resultante se repartió entre éter y agua, y una emulsión se eliminó por filtración. Las capas del filtrado se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (2X) y a continuación salmuera (1X). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación en una columna Analogix SF15-12g (hexanos / acetato de etilo 8:2) da como resultado el compuesto del título como un aceite transparente (400 mg, 99 %). LCMS m/z 319,6/301,6 (M+1).

30 Etapa E)
(2R)-4-[4-{4-[(4-hidroxiciclohexil)oxil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-il)oxil]butanamida

35 Se añadió agua (1,0) a una suspensión de carbonato de potasio (352 mg, 2,55 mmol), (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-[(2R)-tetrahydro-2H-piran-2-iloxil]butanamida, que se puede producir como en la Preparación 2B (634 mg, 1,27 mmol), y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxil]ciclohexanol (405 mg, 1,27 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). Se produjo una disolución de transparente. Pd EnCat™ (344 mg, 0,13 mmol) se añadió a lo anterior, y la suspensión resultante se calentó a 80 °C. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de celite eluyendo con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando una columna Analogix SF25-40g (hexanos / acetato de etilo 05:95) da como resultado el compuesto del título como un aceite transparente (444 mg, 62 %). LCMS m/z 563,8/479,7 (M+1)

40

Etapa F) (2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-(4-hidroxiciclohexil)oxil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

45 HCl (1,0 N en agua, 2,37 ml) se añadió a una disolución de (2R)-4-[4-{4-[(4-hidroxiciclohexil)oxil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxil)butanamida (444 mg, 0,789 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Transcurridas 1 hora, la reacción se concentró para obtener un sólido de color marrón. El sólido se trituró con etanol a 50 °C, durante 30 minutos. Después de enfriarse, la filtración proporcionó el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (203 mg, 54 %). LCMS m/z 479,7 (M+1)

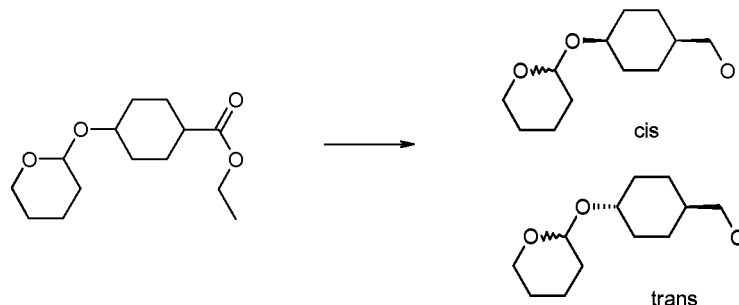
50 **Ejemplo 8**

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

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

-4-Toluenosulfonato de piridinio (2,57 g, 10,2 mmol) se añadió a una disolución de 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (8,8 g, 51,10 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (8,60 g, 102 mmol) en DCM (2 ml). Después de 16 horas, la reacción

se inactivó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando una columna Analogix SF65-200g (hexanos / acetato de etilo 9:1) da como resultado el compuesto del título (aceite transparente) en forma de una mezcla de isómeros (11,1 g, 85 %).



5

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

Se añadió borohidruro de sodio (3,69 g, 97,5 mmol) a una disolución de 4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (2,50 g, 9,75 mmol) en etanol (100 ml) a 0 °C. Se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se derretía el baño de hielo. Transcurridos 2 días, la reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó por adición de HCl 1 N hasta que finalizó la efervescencia (pH 5-6). La reacción se concentró y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron. La purificación en una columna Biotage SNAP con cartucho Kp-sil de 100 g (hexanos/acetato de etilo = 9:1 - 6:4) da como resultado los ciclohexilmetanoles cis y trans como aceites transparentes.

15

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

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

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

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,86 -1,11 (m, 2 H) 1,16-1,31 (m, 1 H) 1,31-1,64 (m, 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).

20

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

4-Bromofenol (0,344 g, 2,0 mmol) se añadió a una disolución de (+/-)-[cis-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metanol (0,387 g, 1,81 mmol) en THF (10 ml). Trifenilfosfina (0,474 g, 1,81 mmol) y trietilamina (0,183 g, 1,81 mmol) se añadieron a lo anterior. La disolución resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió DIAD (0,365 g, 1,81 mmol) mediante adición gota a gota. Después de 18 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con éter (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y el combinado se lavó con NaOH 1 N (2x100 ml) y después agua (2x100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar un aceite transparente. La purificación mediante columna ultrarrápida en columna con una columna Biotage SNAP con cartucho Kp-sil de 100 g (hexanos / acetato de etilo 9:1) da como resultado el compuesto del título como un sólido de color blanco (324 mg, 48 %). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-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).

25

30

Etapa D) (+/-)-[cis-4-[(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxilmetil]ciclohexil]oxil]tetrahidro-2H-pirano

Una disolución 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 potasio (0,319 g, 3,25 mmol) y complejo dmc [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (33,5 mg, 0,041 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó a temperatura de reflujo. Después de 28 horas la reacción se concentró. El residuo se repartió entre éter y agua, una emulsión se eliminó por filtración. Las capas del filtrado se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2X) y después con salmuera (1 x). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación en una columna Biotage SNAP con cartucho Kp-sil de 10 g (hexanos / acetato de etilo 95:5) da como resultado el compuesto del título como un sólido de color blanco (190 mg, 56 %). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-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)

40

45

Etapa E)

(2R)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-[2-oxo-4-(4-[(*cis*-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi)fenil)piridin-1(2H)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxil)butanamida

Se añadió agua (1,0) a una suspensión de carbonato de potasio (116 mg, 0,842 mmol), (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-*N*-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi]butanamida, que se puede producir como en la Preparación 2 B (210,0 mg, 4,21 mmol), y (+/-)-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) en 1,4-dioxano (10 ml). Se produjo una disolución de transparente. Pd EnCat™ (113 mg, 0,044 mmol) se añadió a lo anterior y la solución resultante se calentó a 100 °C. Después de 1 hora de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de celite eluyendo con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. La purificación en una columna Analogix SF15-12g (hexano / acetato de etilo 1:9) da como resultado el compuesto del título como un sólido (140 mg, 50 %). LCMS m/z 659,8 (M-1).

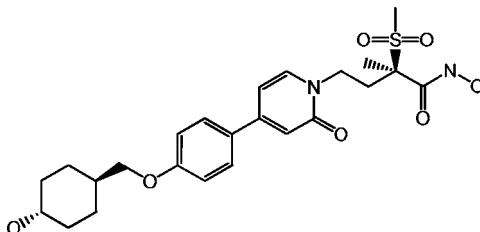
Etapa F)

(2R)-*N*-hidroxi-4-[4-(4-[(*cis*-4-hidroxiciclohexil)metoxil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

HCl (1,0 N en agua, 1,02 ml) se añadió a una disolución de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-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 (135 mg, 0,204 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml). Transcurridas 1 hora, la reacción se concentró para obtener un sólido de color blanco. El sólido se trituró con etanol a 50 °C, durante 30 minutos. Después de enfriarse, la filtración proporcionó el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (90 mg, 90 %). LCMS m/z 493,7 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,38 - 1,70 (m, 12 H) 1,79 (s. a., 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. a., 1 H)

Ejemplo 9

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



Etapa A) (+/-)-2-[(*trans*-4-[4-bromofenoxil]metil]ciclohexil)oxi]tetrahidro-2H-pirano

El compuesto del título (987 mg, 70,3 %) se preparó a partir de (+/-)-[(*trans*-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metanol (815 mg, 3,80 mmol) y 4-bromofenol (0,724 g, 4,18 mmol) mediante un procedimiento análogo al descrito para (+/-)-2-[(*cis*-4-[4-bromofenoxi]metil]ciclohexil)oxi]tetrahidro-2H-pirano, Ejemplo 8, Etapa C. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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

El compuesto del título (624 mg, 61,5 mmol) se preparó a partir de (+/-)-2-[(*trans*-4-[4-bromofenoxi]metil]ciclohexil)oxi]tetrahidro-2H-pirano (900 mg, 2,44 mmol) y bis(pinacolato)diborano (742 mg, 2,92 mmol) mediante un procedimiento análogo al descrito para (+/-)-2-[(*cis*-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]ciclohexil)oxi]tetrahidro-2H-pirano, Ejemplo 8, Etapa D. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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-(metilsulfonyl)-4-[2-oxo-4-(4-[(*trans*-4-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi]fenil)piridin-1(2H)-il]-*N*-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxil)butanamida

El compuesto del título (489 mg, 49,7 %) se preparó a partir de (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-*N*-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi]butanamida (742 mg,

1,49 mmol) y 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) mediante un procedimiento análogo al 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, Ejemplo 8, Etapa E. LC- MS m/z 659,8 (M-1).

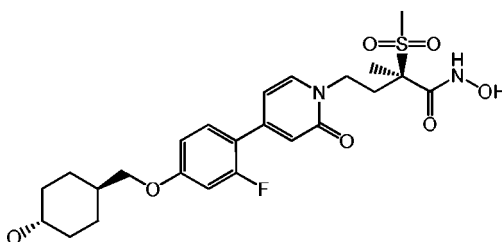
5 Etapa D)

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

El compuesto del título (300 mg, 83 %) se preparó 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) mediante un procedimiento análogo al descrito para (2R)-*N*-hidroxi-4-[[4-[[*cis*-4-hidroxiciclohexil]metoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida Ejemplo 8, Etapa F. LCMS m/z 493,7 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 -1,23 (m, 4 H) 1,54 (s, 3 H) 1,58 -1,72 (m, 1 H) 1,81 (s. a., 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. a., 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)

Ejemplo 10

15 (2R)-4-[4-(2-Fluoro-4-[[*trans*-4-hidroxiciclohexil]metoxi]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

El compuesto del título (885 mg, 81,6 %) se preparó a partir de (+/-)-[*trans*-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metanol (600 mg, 2,80 mmol) y 4-bromo-3-fluorofenol (588 mg, 3,08 mmol) mediante un procedimiento análogo al descrito para (+/-)-2-((*cis*-4-[[4-bromofenoxi]metil]ciclohexil)oxi)tetrahidro-2H-pirano en el Ejemplo 8, Etapa C. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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) (+/-)-2-[[*trans*-4-[[3-fluoro-4-[[4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]1metil]ciclohexil]oxi]tetrahidro-2H-pirano

El compuesto del título (366 mg, 37,1 %) se preparó a partir de (+/-)-2-((*trans*-4-[[4-bromo-3-fluorofenoxi]metil]ciclohexil)oxi)tetrahidro-2H-pirano (0,88 g, 2,27 mmol) y bis(pinacolato)diborano (0,692 g, 2,73 mmol) mediante un procedimiento análogo al descrito para (+/-)-2-[[*cis*-4-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil] ciclohexil]oxi]tetrahidro-2H-pirano en el Ejemplo 8, Etapa D. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

El compuesto del título (366 mg, 65,5 mmol) se preparó a partir de (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-*N*-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi]butanamida (0,410 g, 8,23 mmol) y (+/-)-2-[[*trans*-4-[[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]ciclohexil]oxi]tetrahidro-2H-pirano (0,358 g, 8,23 mmol) mediante un procedimiento análogo al 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 del Ejemplo 8, Etapa E. LCMS m/z 677,8 (M-1)

Etapa D) Preparación de (2R)-4-[4-(2-fluoro-4-[[*trans*-4-hidroxiciclohexil]metoxilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil) butanamida

El compuesto del título (0,16 g, 62,6 %) se preparó a partir de (2R)-4-[4-(2-fluoro-4-[[*trans*-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]metoxi]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (0,35 g, 0,516 mmol) mediante un procedimiento análogo al descrito para

5 (2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(*cis*-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, Ejemplo 8, Etapa F. LCMS m/z 511,7 (M+1). RMN ¹H (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. a., 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. a., 1 H) 11,15 (s, 1 H)

Ejemplos 10A-10N

10 Los siguientes compuestos se pueden preparar mediante los procedimientos descritos desde el Ejemplo 6 al Ejemplo 10, utilizando en cada caso el alcohol o derivado protegido del mismo adecuado. Los procedimientos utilizados para describir la síntesis del precursor también son conocidos del experto en la materia.

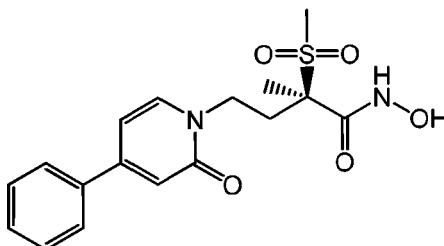
Tabla 2

Número ejemplo	NOMBRE IUPAC	Tiempo de retención	Masa ion ¹	Pureza	RMN
10-A	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxifenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	Pureza < 80 % UV-215 m/z Impureza: 467,0 0,46	493	79	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,10 (s, 3 H) 1,36-1,46 (m, 2 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, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,33-3,42 (m, 1 H) 3,66-3,75 (m, 1 H) 3,95-4,04 (m, 1 H) 4,04-4,13 (m, 1 H) 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, 1 H)
10-B	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)metoxifenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,46	479	90	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz), 7,65 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,00 (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), 1,99-1,93 (2H, m), 1,69 (3H, s), 1,36 (3H, s) ppm.
10-C	(2R)-4-[4-{4-(3-cianopropoxi)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	Pureza < 80 % UV-215 m/z Impureza: 279,1 0,45	448	77	RMN ¹ H (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 1H) 2,42 (dd, 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 = 8,59 Hz, 2 H) 7,56 (dd, J = 7,22, 1 H) 7,58-7,66 (m, 1 H) 7,62 (d, J=4,88 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 8,59 Hz, 2 H)
10-D	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[3-(hidroximetil)ciclobutil]metoxifenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,46	479	100	RMN ¹ H (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, 1 H) 2,24-2,45 (m, 2 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) 3,89-3,98 (m, 1 H) 4,02 (d, J = 0,78 Hz, 2 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)
10-E	N-hidroxi-4-[4-{4-(4-hidroxi-4-metilpentil)oxifenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	Pureza < 80 % UV-215 m/z Impureza: 499,1 0,45	481	80	RMN ¹ H (400 MHz, metanol- ³ d) 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) 7,89 (d, J = 7,03 Hz, 1 H)
10-F	N-hidroxi-4-[4-{4-[3-(hidroximetil)ciclobutil]oxifenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,41	465	100	RMN ¹ H (400 MHz, metanol- ³ d) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 2,20-2,55 (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, 1 H) 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 = 8,78 Hz, 2 H) 7,98 (d, J = 6,83 Hz, 1 H)

(continuación)

Número ejemplo	NOMBRE IUPAC	Tiempo de retención	Masa ion ¹	Pureza	RMN
10-G	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi}fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,47	493	100	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 (br s, 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) 2,31-2,43 (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, 2 H) 6,97 (dd, 2 H) 7,56-7,74 (m, 3 H) 11,16 (s, 1 H)
10-H	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-{3-(1-hidroxi-1-metilciclohexil)oxi}fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,51	493	100	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 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-I	(2R)-4-[4-{3-fluoro-4-[(4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,48	511	100	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 Hz), 7,77 (1H, d), 7,49-7,43 (2H, m), 7,20 (1H, t), 6,74-6,70 (2H, m), 4,64-4,59 (1H, m), 4,31-4,23 (1H, m), 3,94-3,87 (1H, m), 3,09 (3H, s), 2,60-2,52 (1H, m), 2,39-2,32 (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-J	N-hidroxi-4-{4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,4	453	100	RMN ¹ H (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) 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, 2 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)
10-K	(2R)-4-[4-{4-{3,4-dihidroxi-4-metilpentil)oxi}fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,42	497	100	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,03 (s, 3 H) 1,09 (s, 3 H) 1,501,64 (m, 1 H) 1,57 (s, 3 H) 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. a., 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. a., 1H) 11,19 (s, 1 H).
10-L	(2R)-4-[4-{2-fluoro-4-[(<i>cis</i> -4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,51	511	100	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 Hz), 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), 3,96-3,90 (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.

Nota al pie ¹-Espectro de masas, véase el Método A descrito en la Tabla 5 siguiente.

Ejemplo 11(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)butanamidaEtapa A) 2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)butanoato de etilo

- 5 4-Bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (25,02 g, 87,1 mmol) se añadió a una mezcla de 4-fenilpiridin-2-ol (12,40 g, 72,43 mmol) y carbonato de cesio (49,70 g, 152,5 mmol) en THF (10 ml). La reacción se agitó y se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml); las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml). La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar un sólido bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con una columna Analogix SF65-400g y se eluyó con acetato de etilo en heptano (30-80 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (16,79 g, 61,4 %). LC-MS m/z 378,6 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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).

15 Etapa B) Ácido (+/-)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il) butanoico

- 20 (+/-)-2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)butanoato de etilo se convirtió en el producto del título siguiendo el procedimiento general detallado para el ácido (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico, Preparación 2B Etapa B. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (69,83 g, 95,24 %). LC-MS m/z 350,6 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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. a., 1 H).

Etapa C) Separación quiral para proporcionar el ácido (2R)-2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin -1(2H)-il) butanoico

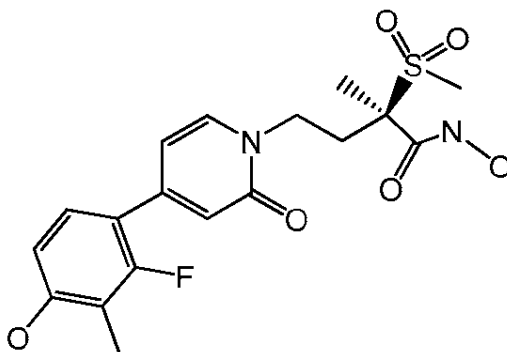
- 25 El ácido (+/-)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)butanoico (69,83 g) se disolvió en cloruro de metileno (2 l) y se resolvió mediante un instrumento Analytical SFC-4, columna AS-H (30x250), una fase móvil CO₂/Propanol (85/15) con isopropilamina como modificador, con un caudal de 128 g/min para proporcionar el enantiómero 1 (22,5 g, rt = 3,09 min, [α]₅₈₉²⁰ = +35,96 °) con una pureza enantiomérica del 99,46 % y el enantiómero 2 (26,63 g, rt = 4,18 min) con una pureza enantiomérica del 98,48 %. Se determinó que el enantiómero 2 era el compuesto del título

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

- 35 El ácido (2R)-2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)butanoico se convirtió en el producto del título siguiendo el procedimiento general detallado para 4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida Preparación 2A, Etapa D, usando N,N-diisopropiletilamina en lugar de trietilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (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

- 40 HCl (4,0 N en 1,4-dioxano, 20 ml) se añadió a una disolución de (2R)-2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (5,15 g, 11,5 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (20 ml). La reacción continuó durante 2 horas. La reacción se concentró a vacío, tras concentración precipitó un sólido de color blanco. El sólido se trituroó con 2-propanol (150 ml) a 50° C durante 30 minutos y a continuación se recogió por filtración. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (3,85 g, 92 %) LC-MS m/z 365,5 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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. a., 1 H). M₅₈₉²⁰ = +33,21°.

Ejemplo 12(2R)-4-(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)tetrahidro-2H-pirano**

5 El ácido piridinio *p*-toluenosulfónico (789 mg, 3,1 mmol) se añadió a una disolución de 4-bromo-3-fluorofenol (4,00 g, 20,9 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (3,52 g, 41,9 mmol) en diclorometano (105 ml). 0,2 M). Después de 2 h, la reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para obtener un aceite incoloro. El material se introdujo en una precolumna de 25 g de gel de sílice y se cromatografió en una columna de 330 g con EtOAc al 0-5 % en heptano. El material deseado se concentró obteniendo un rendimiento de 1900 mg (33 %) de un aceite incoloro transparente. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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-metilfenoxi)tetrahidro-2H-pirano

2-(4-Bromo-3-fluorofenoxi)tetrahidro-2H-pirano (1200 mg, 4,4 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3,6 ml), 0,2 M) bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78 °C. Se añadió a lo anterior (600 mg, 5,6 mmol) de diisopropilamida de litio en solución gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. Yoduro de metilo (948 mg, 6,5 mmol) se añadió gota a gota a continuación. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y se dejó calentar a TA durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y 10 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La reacción se extrajo con dietil éter (3X). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para conseguir 1,17 g (93 %) de una mezcla de sólido y aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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-dioxaborolan-2-il) fenoxi]tetrahidro-2H-pirano

Acetato de potasio (81,0 mg, 8,1 mmol) se añadió a una suspensión de 2-(4-bromo-3-fluoro-2-metilfenoxi)tetrahidro-2H-pirano (1170 mg, 4,0 mmol) en *p*-dioxano (41 ml, 0,1 M). Transcurridos 10 minutos, bis(pinacolato)diborano (1230 mg, 4,9 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (96 mg, 0,13 mmol) se añadieron a lo anterior. La suspensión resultante se calentó a 100° C durante 18 h. Se añadieron 100 mg más de catalizador. Después de 24 h más, se añadieron 100 mg más de catalizador. Después de otras 24 h (66 en total), el material se filtró a través de celite, se concentró y se introdujo en una columna de gel de sílice de 120 g (acetato de etilo 0-10 % en hexanos). El producto se concentró para producir 677 mg (50 %) de un aceite de color marrón dorado. Contiene algo de impureza de bis(pinacolato)diborano. RMN parcial RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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)

Etapa D)

(2R)-4-(2-fluoro-3-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-2-fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)butanamida

Pd EnCat™ (150 mg, 0,05 mmol) se añadió a una mezcla de carbonato de potasio (370 mg, 2,7 mmol), 2-[3-fluoro-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]tetrahidro-2H-pirano (150 mg, 0,45 mmol) y (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)butanamida que se puede producir como en la Preparación 2B, Etapa C, (267 mg, 0,54 mmol) en 1,4-dioxano (3,5 ml, 0,1 M) y agua (0,5 ml). La suspensión resultante se calentó a 100° C y se dejó agitar durante 66 h. El material se enfrió, se filtró a través de celite y se concentró para dar 256 mg (99 %TY) de un sólido de color blanco. LCMS m/z 579,8 (M-1) RMN parcial que recoge

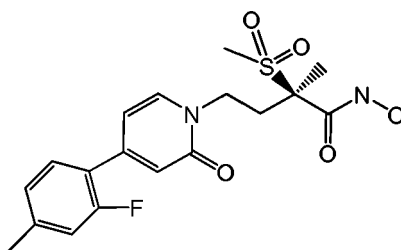
los protones THP aromáticos y dietéricos. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,97 (br s, 1 H) 5,58 - 5,64 (m, 1 H) 6,46 (dt, J = 7,02, 1,85 Hz, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 7,01 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,36 (t, J = 8,98 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 7,02 Hz, 1 H)

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

5 (2R)-4-[4-[2-fluoro-3-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (335 mg, 0,58 mmol) se disolvió en 3 ml de dioxano. A esta disolución se añadió 1 ml de HCl 4 M en dioxano y 1 ml de agua. La disolución resultante se agitó a TA durante 10 minutos. El material se diluyó con metanol y se concentró (3x). Se añadió diclorometano y la mezcla se agitó durante 18 h. La disolución retuvo el color y se suspendió un precipitado fino. La mezcla se filtró dejando 13,3 mg (6 %) de un sólido de color blanco. LCMS m/z 413,6 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) 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, 1 H) 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)

Ejemplo 13

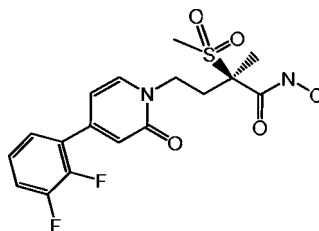
(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxil)butanamida



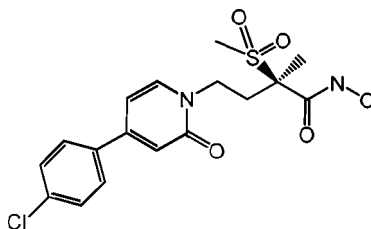
15 Pd EnCat™ (0,1 eq) se añadió a una mezcla de carbonato de potasio (3,0 eq), ácido (2-fluoro-4-metilfenil)borónico (201 mg, 1,3 mmol) y (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida que se puede producir como en la Preparación 2B (1,0 eq) en dioxano:agua (0,1 M, mezcla 5:1). La mezcla de reacción se calentó durante la noche a 80 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite y se eluyó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a vacío, y a continuación se sometió a una etapa de desprotección convencional con THP tal como se ha descrito para la formación de la (2R)-4-[4-(2-fluoro-4-hidroxi-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida en el Ejemplo 12, Etapa F. LCMS m/z 397,6 (M+1). RMN ¹H (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. a., 1 H) 11,14 (s, 1 H)

Ejemplo 14

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



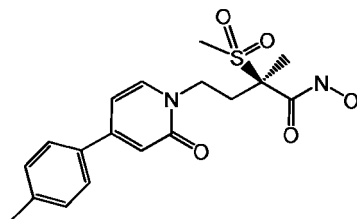
30 El compuesto del título se preparó usando ácido (2,3-difluorofenil)borónico (114 mg, 0,72 mmol) siguiendo la metodología general del Ejemplo 13. Rendimiento 99 mg (41 %) de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 401,5 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,18 (td, J = 12,20, 4,88 Hz, 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)

Ejemplo 15(2R)-4-[4-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

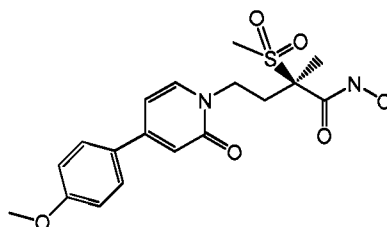
- 5 El compuesto del título se preparó usando ácido (4-clorofenil)borónico (113 mg, 0,72 mmol) siguiendo la metodología general del Ejemplo 13. El producto se purificó usando un 35-50 % de acetonitrilo en agua. Rendimiento 112 mg (47 %) de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 399,5 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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. a., 1 H) 11,14 (s, 1 H)

Ejemplo 16

- 10 (2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(4-metil)-fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonyl)butanamida

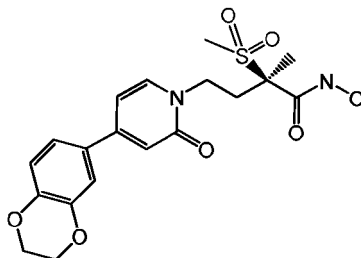


- 15 El compuesto del título se preparó usando ácido (4-metilfenil)borónico (98 mg, 0,72 mmol) siguiendo la metodología general del Ejemplo 13. Rendimiento 79 mg (35 %) de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 379,6 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,11-2,22 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 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. a., 1 H) 11,17 (s, 1 H)

Ejemplo 17(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

- 20 El compuesto del título se preparó usando ácido (4-metoxifenil)borónico (110 mg, 0,72 mmol) siguiendo la metodología general del Ejemplo 13. Rendimiento 35 mg (15 %) de un sólido de color amarillo. LCMS m/z 395,6 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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)

25

Ejemplo 18(2R)-4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

Etapa A)

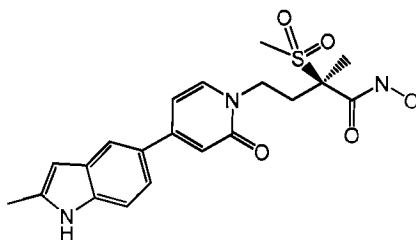
5 (2R)-4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

Pd EnCat™ (200 mg, 0,6 mmol) se añadió a una mezcla de carbonato de potasio (250 mg, 1,8 mmol), ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico (130 mg, 0,72 mmol), y (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, que se puede producir como en la Preparación 2B, Etapa C, (300 mg, 0,6 mmol) en dioxano:agua (5 ml, mezcla 5:1). La mezcla de reacción se calentó durante la noche a 80 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El material bruto se concentró y se introdujo en una columna de gel de sílice de 12 g y se cromatografió con acetato de etilo 0-100 % en hexanos. (Algo de material se perdió durante la purificación). El material se concentró obteniendo un rendimiento de 44 mg (15 %) de un vidrio de color amarillo claro. LCMS m/z 505,7 (M-1)

15 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-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (581 mg, 1 mmol) se disolvió en 3 ml de diclorometano. A esta disolución se añadió 1 ml de HCl 4 M en dioxano y 1 ml de agua. Se siguió la reacción para controlar su finalización mediante LCMS. Tras reposar durante la noche, precipitó un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío proporcionando 25 mg (68 %) de un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z 423,5 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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)

Ejemplo 1925 (2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(2-metil-1H-indol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonyl)butanamidaEtapa A) (2R)-N-hidroxi-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

(2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, que se puede producir como en la Preparación 2B, Etapa C (300 mg, 0,6 mmol) se disolvió en 3 ml de *p*-dioxano. A esta disolución se añadió 1 ml de agua y 0,5 ml de HCl 4 M en agua. Se siguió la reacción para controlar su finalización mediante LCMS. Tras completar la reacción (10 minutos), la mezcla de reacción se concentró y se recristalizó en metanol. 115 mg (46 %) de un sólido de color blanco se aislaron mediante filtración. LCMS m/z 415,3 (M+1). RMN ¹H (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. a., 1 H) 11,04 (s, 1 H)

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

Acetato de potasio (477 mg, 4,76 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-2-metilindol (500 mg, 2,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (725 mg, 2,86 mmol), y complejo dmc [1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (178 mg,

0,24 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) en un vial de 20 ml. El vial se tapó y se calentó a 80 °C, la reacción se calentó a esta temperatura con agitación durante la noche.

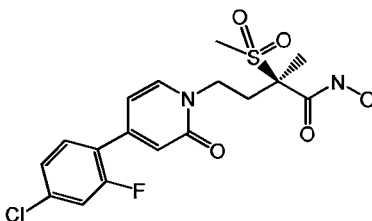
La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EtOAc, y se filtró a través de un tapón de 5 g de gel de sílice. Este filtrado se concentró y purificó en una columna de gel de sílice de 80 g usando acetato de etilo 0-10 % en hexanos para proporcionar 202 mg (33 %) de un aceite incoloro transparente. LCMS m/z 258,3 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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. a., 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) se añadió a una mezcla de carbonato de potasio (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), y (2R)-N-hidroxi-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida (115 mg, 0,28 mmol) en dioxano:agua (2,5 ml, mezcla 5:1). La mezcla de reacción se calentó durante la noche a 80 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de nilón y se concentró. El material se disolvió en una cantidad mínima de DMSO y se introdujo en una columna c18 de 13 g. El gradiente utilizado fue acetonitrilo 25-45 % en agua. El material deseado se concentró obteniendo un rendimiento de 25 mg (22 %) de un sólido de color marrón claro. LCMS m/z 418,5 (M+1). RMN ¹H (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. a., 1 H) 11,11 (s. a., 1 H) 11,23 (s. a., 1 H)

Ejemplo 20

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



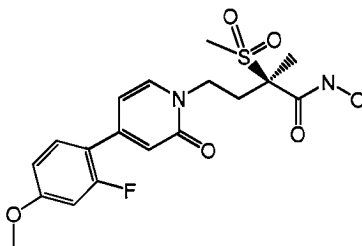
Etapa A)

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

Pd EnCat™ (333 mg, 0,1 mmol) se añadió a una mezcla de carbonato de potasio (832 mg, 6,0 mmol), ácido (2-fluoro-4-clorofenil)borónico (227 mg, 1,3 mmol), y (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, que se puede producir como en la Preparación 2B, Etapa C (500 mg, 1,0 mmol) en dioxano:agua (8 ml, mezcla 5:1). La mezcla de reacción se calentó durante la noche a 80 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El material en bruto se concentró obteniendo un rendimiento de 1188 mg (236 %) de un sólido de color amarillo 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-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (1188 mg de material impuro, 1 mmol) se disolvió en 3 ml de diclorometano. A esta disolución se añadió 1 ml de HCl 4 M en dioxano y 1 ml de agua. Se siguió la reacción para controlar su finalización mediante LCMS. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción y la reacción y se volvió a disolver en una cantidad mínima de dimetilsulfóxido y agua y se introdujo en una precolumna c18 de 5 g. Este material se purificó en una columna c18 de 75 g con acetonitrilo 10-40 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %. El material deseado se concentró obteniendo un rendimiento de 434 mg (88 %) de un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z 417,5 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSCPD₆) 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. a., 1 H)

Ejemplo 21(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamidaEtapa A: Ácido (2R)-4-[4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico

- 5 Ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)borónico (3,89 g, 22,43 mmol), (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo (7,68 g, 17,98 mmol), (que se puede producir como en la Preparación 2A del compuesto IV Etapa B excepto en que se utilizó en (R)-4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo), y Pd(dppf)Cl₂; complejo DCM (0,60 g, 0,73 mmol) se introdujeron en un matraz de fondo redondo, se purgó con nitrógeno, y se disolvió en metiltetrahydrofurano (75 ml).
- 10 Fosfato de potasio tribásico (11,45 g, 53,94 mmol) en agua (37 ml) se añadió al matraz y la reacción se calentó a 65 °C durante 45 minutos. Se dejó enfriar la reacción y se separó la capa acuosa. Las capas orgánicas se devolvieron al matraz y se añadió hidróxido de litio (1,31 g, 53,88 mmol) en agua (25 ml) a las capas orgánicas, y la reacción se calentó a 65 °C durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla y se separó la capa acuosa. Las capas orgánicas se extrajeron con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (2x25 ml). El combinado de capas orgánicas se lavó con acetato de etilo (3x25 ml), se trató con celite (3 g) y se filtró. La almohadilla del filtro se lavó con agua (25 ml) y los filtrados combinados se trataron gota a gota con una disolución acuosa de HCl 6 N para conseguir un pH de 3 y un precipitado de color crema. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color castaño (6,50 g, 90,99 %). HPLC/MS *m/z* 398 (M+1)
- 20 RMN ¹H (d-6-DMSO) α 7,70 (d, *J* = 7,43 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 9,37 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 13,27, 2,34 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,59, 2,73 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,95 (dt, *J* = 6,42, 1,95 Hz, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,55 (s, 3H).

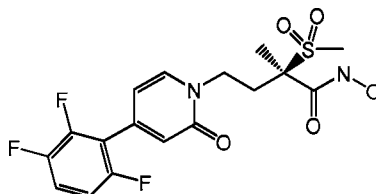
Etapa B:

(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)ilbutanamida

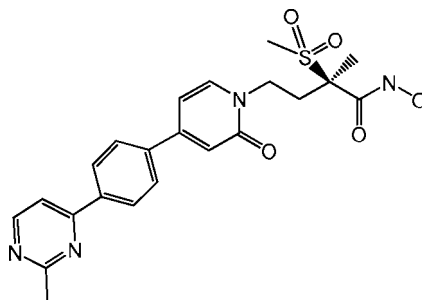
- 25 Ácido (2R)-4-[4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico (2,38 g, 5,99 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1,38 g, 7,86 mmol) se introdujeron en un matraz de fondo redondo, se purgó con nitrógeno, y se disolvió en 2-metiltetrahydrofurano (20 ml). La mezcla se trató con *N*-metilmorfolina (0,92 ml, 8,39 mmol) y se agitó durante 85 minutos. THP-hidroxiilamina (0,94 g, 8,07 mmol) en MeTHF (3,0 ml) se añadió gota a gota mediante una jeringa y la reacción se agitó durante 45 minutos. La capa acuosa se separó y se extrajo con MeTHF (20 ml). El combinado de capas orgánicas se lavó con salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título como un vidrio sólido (3,67 g) que contiene impurezas. LCMS *m/z* 495,7 (M-1). Uso tal cual en la siguiente etapa.
- 30

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

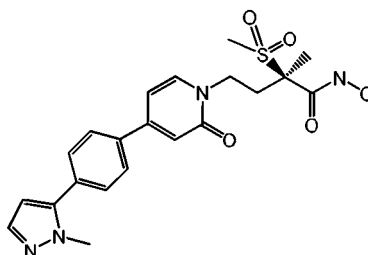
- 35 (2R)-4-[4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)ilbutanamida (34,7 mg, 69,9 mmol) y ácido piridinio *p*-toluenosulfónico (8,8 mg, 34,9 mmol) se disolvieron en etanol (277,6 ul) y se sumergieron en un baño de aceite a 75 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora y se dejó enfriar. Se añadió agua (600 ul) a la disolución y la reacción se agitó durante toda la noche. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío para obtener el compuesto del título como un polvo de color crema (22 mg, 76,33 %). LCMS *m/z* 413,5 (M+1). RMN ¹H (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. a., 1 H).
- 40

Ejemplo 22(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-1(2H)-il]butanamidaEtapa A) (2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-1(2H)-il]butanamida

- 5 En un tubo de 8 ml se introdujeron 0,15 mmol de 2-bromo-1,3,4-trifluorobenceno (32 mg), 1,0 ml de una disolución en DMF de (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 se puede producir como en la Preparación 3 (73 mg, 0,15 mmol), 0,10 ml de una disolución acuosa de K₂CO₃ (62 mg, 0,45 mmol), y Pd EnCat™ (75 mg). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 14 h. El agotamiento del material de partida se confirmó mediante LCMS, que confirmó que el pico mayoritario era el producto de acoplamiento deseado por ionización. A continuación la mezcla se diluyó con 2 ml de dioxano y se añadieron 350 mg de celite. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 min y a continuación se filtró. Se añadieron al filtrado 0,5 ml de HCl (ac) 1 N y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a continuación en un equipo Genevac. El residuo se disolvió a continuación en 100 ml de DMSO, se filtró y se purificó mediante una columna Sunfire C18 ODB 5u 19X100 mm, 1 al 60 % ACN en agua con TFA al 0,01 % con un caudal de 22 ml/min durante un tiempo de análisis de 12 min. Se obtuvo el producto deseado puro, 10 mg de sólido de color crema (16 %). LCMS m/z 419,2 (M+H), 837,3 (2M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 1,54 (s, 3 H) 2,14 (td, J = 12,25, 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 (dc, J = 9,38, 4,88 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 11,08 (s. a., 1 H).

Ejemplo 23(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-(4-[4-(2-metilpirimidin-4-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida

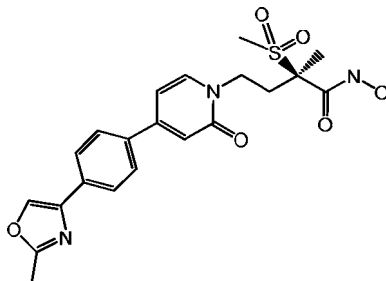
- El Ejemplo 23 se llevar a cabo usando la metodología general descrita en el Ejemplo 22. El compuesto del título se preparó a partir del correspondiente bromuro (0,15 mmol): 4-(4-bromofenil)-2-metilpirimidina. El producto se aisló en forma de un sólido de color crema, 21 mg (31 %). LCMS m/z 457,3 (M+1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) d 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).

Ejemplo 24(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-(4-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida

El Ejemplo 24 se llevar a cabo usando la metodología general descrita en el Ejemplo 22. El compuesto del título se preparó a partir del correspondiente bromuro (0,15 mmol): 5-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol. El producto se aisló en forma de un sólido de color crema, 11 mg (16 %). LCMS m/z 445,3 (M+1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Ejemplo 25

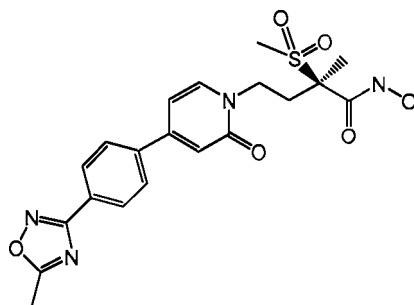
(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonyl)butanamida



El Ejemplo 25 se llevar a cabo usando la metodología general descrita en el Ejemplo 22. El compuesto del título se preparó a partir del correspondiente bromuro (0,15 mmol): 4-(4-bromofenil)-2-metiloxazol. El producto se aisló en forma de un sólido de color crema, 7 mg (10 %). LCMS m/z 446,1 (M+1); RMN ¹H (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).

Ejemplo 26

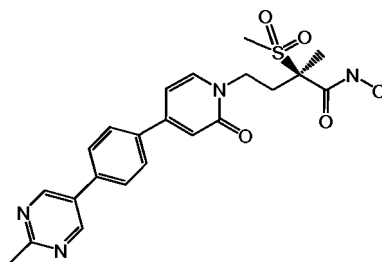
(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonyl)butanamida



El Ejemplo 26 se llevar a cabo usando la metodología general descrita en el Ejemplo 22. El compuesto del título se preparó a partir del correspondiente bromuro (0,15 mmol): 3-(4-bromofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco, 14 mg (17 %). LCMS m/z = 447,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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. a., 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. a., 1 H) 11,17 (s, 1 H).

Ejemplo 27

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

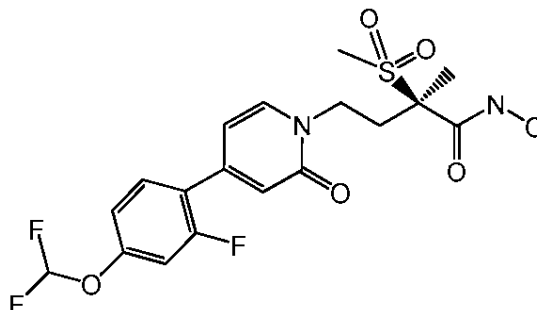


El Ejemplo 27 se llevar a cabo usando la metodología general descrita en el Ejemplo 22. El compuesto del título se preparó a partir del correspondiente bromuro (0,15 mmol): 5-(4-bromofenil)-2-metilpirimidina. El producto se aisló en

forma de un sólido de color crema, 19 mg (28 %). LCMS m/z 457,2 (M+1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

5 Ejemplo 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-benceno

10 A una disolución de 4-bromo-3-fluoro-fenol (962 mg, 5,037 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se añadió una disolución de carbonato de potasio (28,3 g, 181 mmol) disuelta en agua (25 ml) todo bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetofenona (5 g, 25 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró en gel de sílice. La cromatografía en gel de sílice (5 % acetato de etilo 95 % heptano hasta 100 % acetato de etilo durante 55 minutos) proporcionó un aceite transparente (950 mg, 78 %). LCMS m/z 531,7 (M-1). RMN ¹H (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

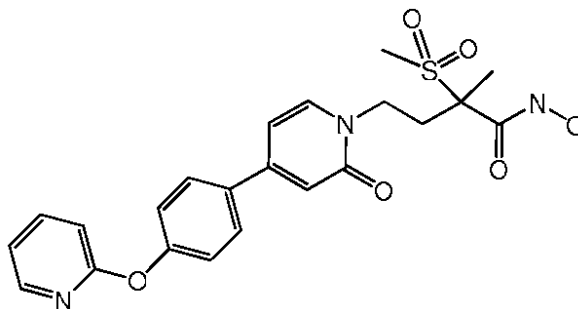
20 (2R)-4-(4-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, que se puede producir como en la Preparación 3 (240 mg, 0,495 mmol), 1-bromo-4-difluorometoxi-2-fluoro-benceno, (159 mg, 0,990 mmol), se añadieron carbonato de potasio (274 mg, 1,98 mmol), y dioxano (3 ml) a un vial de 5 ml de microondas con una barra agitadora, seguido por la adición de agua (0,30 ml) y Pd II Encat (128 mg, 0,050 mmol). La reacción se irradió a 120 °C durante 45 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se filtró a través de una película fina de celite, se enjuagó con acetato de etilo y después se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (15 % de acetato de etilo 85 % de heptano hasta 100 % de acetato de etilo durante 45 minutos) y a continuación (5 % MeOH 95 % acetato de etilo durante 5 minutos más) da como resultado el producto como un sólido de color blanco (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

30 A una disolución 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) en DCM (3 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (1,7 ml, 6,75 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se desactivó por adición de metanol (0,5 ml). La reacción se concentró y a continuación se purificó mediante cromatografía de fase invertida (Método: 95 % agua / 5 % metanol (condiciones iniciales) gradiente lineal hasta 5 % agua / 95 % metanol durante 10,0 min, después MANTENER 0 % agua /100 % metanol durante 1,0 min. Caudal: 1,5 ml/min Columna: Phenomenex Luna (2) C18 4,6x150mm, 5 um) se aisló un sólido de color blanco (25 mg, 25 %)

35 LC-MS m/z 449,5(M+1) tiempo de retención 1,82 RMN ¹H (400 MHz, DMSO- 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)

40

Ejemplo 29N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il)butanamidaEtapa A) 2-(4-Bromofenoxi)piridina

- 5 Una disolución de polvo de cobre (6,4 mg, 0,1 mmol, 0,1 equiv.), yoduro de cobre(I) (19 mg, 0,1 mmol, 0,1 equiv.), se añadieron carbonato de potasio (484 mg, 3,5 mmol, 3,5 equiv.), 4-bromofenol (190 mg, 1,1 mmol, 1,1 equiv.), y 2-bromopiridina (158 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv) en 1-metil-2-pirrolidinona (1,0 ml) se calentó a 140 °C durante 5 días. Se añadió una disolución de hidróxido sódico 1 M (15 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (1 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1 M (15 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30 % en heptano) para proporcionar un aceite incoloro (190 mg, 76 %). MS (LCMS) m/z 250,4 (M+1).

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

- 15 El compuesto del título (0,23 g, 100 %) se preparó a partir de 2-(4-bromofenoxi)piridina (266 mg, 1,1 mmol) y bis(pinacolato)diborano (190 mg, 0,76 mmol) mediante un procedimiento general análogo al descrito para la preparación de 2-[3-fluoro-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil]-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]tetrahydro-2H-pirano, Ejemplo 12, etapa C. MS (LCMS) m/z 298,5 (M+1).

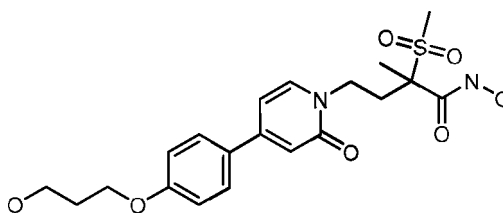
Etapa C)

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

- 20 El compuesto del título (212 mg, 58 %) se puede preparar a partir de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil]-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]piridina (239 mg, 0,8 mmol) mediante un procedimiento análogo al descrito para la preparación 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 del Ejemplo 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

- 25 Se añadió metanol (25 ml) a una disolución 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) en ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4-dioxano (4,9 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con dietil éter-metanol 10:1, se filtró, y se secó a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco (168 mg, 88 %). LCMS m/z 458,6 (M+1). RMN ¹H (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 (br d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (ddd, J = 7,4, 5,8, 0,9 Hz, 1H), 7,90-7,94 (m, 3H), 8,33 (ddd, J = 8,7, 7,4, 1,9 Hz, 1H), 8,47 (ddd, J = 5,8, 1,9, 0,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 30N-hidroxi-4-[4-[4-(3-hidroxiopropoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

35

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

A un matraz que contenía 3-(4-yodofenoxi)propan-1-ol (316 mg, 1,14 mmol) (véase Qu, W. et al. Journal of Medicinal Chemistry (2007), 50, 3380-3387), bis(pinacolato)diboro (397 mg, 1,56 mmol), acetato de potasio (338 mg, 3,41 mmol), y complejo de [1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) en diclorometano (83,4 mg, 0,114 mmol) se añadió 1,4-dioxano desgasificado (9,0 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas se separaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido de color negro. La cromatografía sobre gel de sílice con heptano-acetato de etilo (acetato de etilo al 40 %) proporcionó 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxil]propan-1-ol como un aceite transparente (212,5 mg, 67,2 %). RMN ¹H (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)

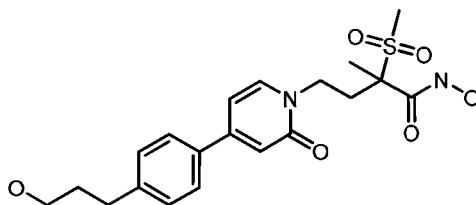
4-(4-(4-(3-hidroxi)propoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, que se puede preparar como en la Preparación 2A (301 mg, 0,622 mmol), 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxil]propan-1-ol (212 mg, 0,762 mmol), se añadieron carbonato de potasio (434 mg, 3,11 mmol), y tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (56,8 mg, 0,062 mmol) se combinaron en un matraz, se pusieron a vacío y se abrieron a una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron dimetoxietano desgasificado (2,0 ml) y metanol (2,0 ml), y la reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo y la combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío en gel de sílice. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano-metanol (1 %-25 %) eluyó la 4-(4-(4-(3-hidroxi)propoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida como un aceite de color amarillo (120 mg, 36,9 %). LCMS 521 (M-1).

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

A 4-(4-(4-(3-hidroxi)propoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (120 mg, 0,230 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (5,0 ml) y metanol (0,50 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos y a continuación se evaporó al vacío sobre gel de sílice. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano-metanol (1 %-25 %) proporcionó el compuesto del título como una espuma de color blanco (20,8 mg, 20,1 %). RMN ¹H (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, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,76 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,88-3,96 (m, 1H), 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).

Ejemplo 31

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

Etapa A)

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

4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, que se puede preparar como en la Preparación 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) (Véase Takashima, H. et al. WO 2008105515), se añadieron carbonato de potasio (448 mg, 3,20 mmol), y tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (56,8 mg, 0,064 mmol) se combinaron en un matraz, se pusieron a vacío y se abrieron a una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron dimetoxietano desgasificado (2,0 ml) y metanol (2,0 ml), y la reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió y a continuación se diluyó con acetato de etilo y agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo y la combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío en gel de sílice. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano-metanol (1 %-25 %) proporcionó

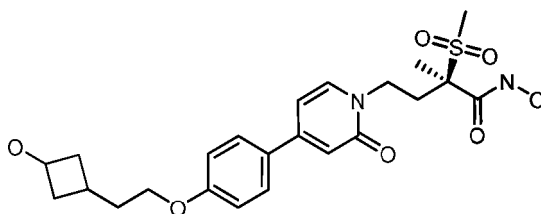
4-{4-[4-(3-hidroxi)propil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida como una espuma de color blanco (213,3 mg, 65,6 %). LCMS 507,5 (M+1).

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

5 A 4-[4-[4-(3-hidroxiopropil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (213 mg, 0,420 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (5,0 ml) y metanol (0,50 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en la mínima cantidad de diclorometano (2,0 ml) y se diluyó con éter para producir un precipitado. La suspensión se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se dejó sedimentar el sólido resultante y el líquido se eliminó mediante decantación. El sólido se enjuagó dos veces con éter y se secó con una bomba de vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (164 mg, 92,4 %). RMN ¹H (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 (br d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,66 (br d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 7,1 Hz, 1 H). LCMS: 423,3 (M+1).

Ejemplo 32

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



Etapa A) 3-(2-([Terc-butil(difenil)silil]oxi)etil)ciclobutanol

15 3-(2-([Terc-butil(difenil)silil]oxi)etil)ciclobutanona (5,11 g, 14,5 mmol) (WO 2006063281) se disolvió en tetrahidrofurano (120 ml). Se añadió borohidruro de sodio (548 mg, 14,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se agitó durante 20 min hasta que cesó el desprendimiento de burbujas. La mezcla de reacción se diluyó con éter y la capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío para obtener 3-(2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)etil)ciclobutanol (3,58 g, 69,6 %) en forma de un aceite transparente. El RMH ¹H parcial indicó una mezcla ~ 3,5:1 de isómeros *cis-trans*. (CDCl₃, δ ppm, los picos clave son 4,08 (quintete, J = 7,42, 0,78H) y 4,34 (quintete, J = 6,83, 0,22H).

Etapa B) Terc-butil(difenil){2-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclobutil]etoxi}silano

25 3-(2-([Terc-butil(difenil)silil]oxi)etil)ciclobutanol (3,58 g, 10,1 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano seco (50 ml) y se añadieron 2,3-dihidro-4H-pirano y ácido 4-toluenosulfónico y sal de piridina y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se concentró a vacío y se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de heptano-acetato de etilo (acetato de etilo al 5 %, a continuación acetato de etilo al 20 %) para obtener el *terc-butil(difenil){2-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclobutil]etoxi}silano* (4,66 g, 105 %) como un aceite lechoso. El RMH ¹H parcial indicó una mezcla ~ 4:1 de isómeros *cis-trans*. (CDCl₃, δ ppm, los picos clave son 4,05 (m, 0,80H), 4,30 (m, 0,20H), 4,52 (m, 0,20H), 4,56 (m, 0,80H).

Etapa C) 243-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxilciclobutil)etanol

35 Terc-butil(difenil){2-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclobutil]etoxi}silano (4,66 g, 10,6 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 N en tetrahidrofurano, (1,66 ml, 10,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se evaporó a vacío y se purificó en gel de sílice con un gradiente de heptano-acetato de etilo (acetato de etilo al 10 %, a continuación acetato de etilo al 50 %) para obtener 2-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclobutil]etanol (2,14 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. El RMH ¹H parcial indicó una mezcla ~ 4:1 de isómeros *cis-trans*. (CDCl₃, δ ppm, los picos clave son 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

40 2-[3-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclobutil]etanol (1,08 g, 5,39 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Trifenilfosfina (2,12 g, 8,09 mmol) y 4-bromo-fenol (1,12 g, 6,47 mmol) se añadieron a lo anterior y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta disolución. Dietilazodicaboxilato (1,45 g, 8,09 mmol) se añadió gota a gota a la reacción y la reacción se calentó a continuación a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío para obtener un aceite transparente. La purificación en gel de sílice con heptano-acetato de etilo (acetato de etilo al 15 %) proporcionó 2-([3-[2-(4-bromofenoxi)etil]ciclobutil]oxi)tetrahydro-2H-pirano (622 mg, 32,4 %) en forma de un aceite transparente. El RMH ¹H parcial indicó una mezcla ~ 4:1 de isómeros *cis-trans*. (CDCl₃, δ ppm, los picos clave son 4,08 (m, 0,80H), 4,38 (m, 0,20H), 6,74 (d, J = 8,98, 2H), 7,34 (d, J = 9,18, 2H).

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

5 A un matraz que contenía 2-((3-[2-(4-bromofenoxi)etil]ciclobutil)oxi)tetrahidro-2H-pirano (622 mg, 1,75 mmol), bis(pinacolato)diboro (612 mg, 2,41 mmol), acetato de potasio (521 mg, 5,25 mmol), y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) en diclorometano (128 mg, 0,175 mmol) se añadió 1,4-dioxano desoxigenado (8,0 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se
 10 enfrió, se diluyó con éter y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se evaporó a vacío para obtener un aceite de color negro. La cromatografía sobre gel de sílice con heptano-acetato de etilo (acetato de etilo al 33 % proporcionó 2-[(3-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolan-2-il]fenoxi]etil]ciclobutil)oxi]tetrahidro-2H-pirano como un aceite transparente (845 mg, 120 %). El RMH ¹H parcial indicó una mezcla ~ 3,5:1 de isómeros *cis*-*trans*. (CDCl₃, δ ppm, los picos clave son 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-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclobutil]etoxi]fenil]piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

15 (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, que se puede producir como en la Preparación 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]tetrahidro-2H-pirano (324 mg, 0,804 mmol), se añadieron carbonato de potasio (463 mg, 3,35 mmol), y paladio II EnCat (172 mg, 0,067 mmol) se combinaron en un matraz, se pusieron a vacío y se abrieron a una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 1,4-dioxano desoxigenado (2,0 ml) y agua (2,0 ml), y la reacción se calentó a 80 °C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno.
 20 La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El celite se lavó con acetato de etilo y el filtrado se evaporó a vacío sobre gel de sílice. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano-metanol (1 %-25 %) proporcionó (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-{2-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclobutil]etoxi]fenil]piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida como una espuma de color castaño (386 mg, 89,1 %). LCMS 645,8 (M-1).

Etapa G)

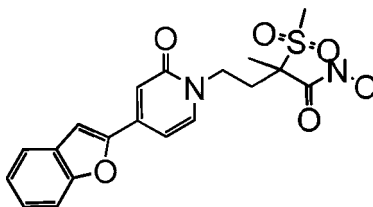
(2R)-N-hidroxi-4-[4-{2-[3-(hidroxiciclobutil)etoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

A

30 (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-{2-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclobutil]etoxi]fenil]piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (386 mg, 0,597 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (6,0 ml) y metanol (0,60 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos y a continuación se evaporó al vacío para obtener un aceite de color amarillo. El residuo se disolvió en la mínima cantidad de metanol (0,50 ml) y se diluyó con éter para obtener un precipitado de color amarillo. Esta suspensión se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se dejó sedimentar el sólido y el líquido se eliminó mediante decantación. El sólido se enjuagó dos veces con éter y se secó con una bomba de vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (229 mg, 80,5 %). RMN ¹H (espectro de baja resolución) (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,55 -1,63 (m, 2H) 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).

Ejemplo 33

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



40

Etapa A)

(+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N4tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

45 Pd EnCat™ (130 mg, 0,051 mmol) se añadió a una mezcla de carbonato de potasio (221 mg, 1,60 mmol), ácido 1-benzofuran-2-ilborónico (271 mg, 0,954 mmol), y 4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, que se puede producir como en la Preparación 2A (240 mg, 0,63 mmol) en dioxano:agua (5 ml, 4:1) en un vial de 2,5 ml para microondas y la reacción se calentó a 90 °C durante la noche. La reacción se filtró y la resina se lavó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). El filtrado se concentró a sequedad y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con una columna Analogix SF15-12 g y se eluyó con acetato de etilo en heptano (0-80 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (105 mg, 42,8 %). LC-MS m/z 487,7 (M-1).

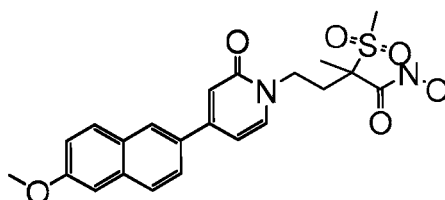
50

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

Una disolución de HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió lentamente a una disolución de (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (105 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (5 ml) con agua (1,0 ml) a 0 °C. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 30 min (completo según TLC), la reacción se concentró para dar un sólido en bruto de color blanco. El producto bruto se trituró en isopropanol (5 ml) durante la noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con isopropanol (5 ml), isopropanol:heptano (1:1, 5 ml). heptano (5 ml), y éter (5 ml). El sólido se recogió mediante Alterarion y se secó a vacío para obtener un sólido de color blanco (86,1 mg, 99 %). LC-MS m/z 405,5 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

10 Ejemplo 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-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxil)butanamida

15 (+/-)-4-(4-Yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, que se puede producir como en la Preparación 2A y ácido (6-metoxi-2-naftil)borónico se convirtieron en el producto del título siguiendo el procedimiento general detallado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (Ejemplo 33, Etapa A). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (452,7 mg, 85,3 %) LC-MS m/z 529,7 (M+1).

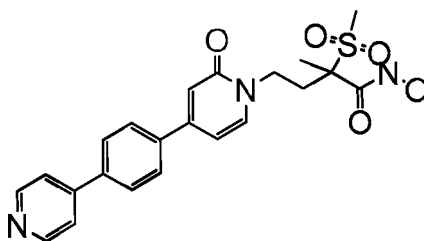
20 Etapa B) N-hidroxi-4-[4-(6-metoxi-2-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

(+/-)-4-[4-(6-Metoxi-2-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida se convirtió en el producto del título siguiendo el procedimiento general detallado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida (Ejemplo 33, Etapa B).

25 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (101,2 mg, 69,9 %) LC-MS m/z 445,3 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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 - 4,21 (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) 8,21 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 11,18 (s. a., 1 H).

Ejemplo 35

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



30

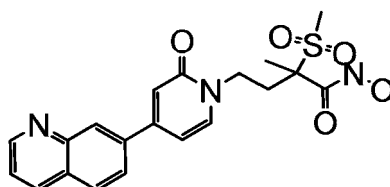
Etapa A)

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

35 (+/-)-4-(4-Yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, que se puede preparar como en la Preparación 2A y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piridina se convirtieron en el producto del título siguiendo el procedimiento general detallado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida en el Ejemplo 33, Etapa A. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (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 se convirtió en el producto del título siguiendo el procedimiento general detallado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida en el Ejemplo 33, Etapa B. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 62 %) LC-MS m/z 442,3 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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. a., 1 H)

Ejemplo 3610 N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-quinolin-7-ilpiridin-1(2H)-il)butanamidaEtapa A) Trifluorometanosulfonato de quinolin-7-ilo

Anhídrido trifluorometanosulfónico (1,40 ml, 8,32 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de quinolina-7-ol (930 mg, 6,41 mmol), y piridina (1,05 ml, 13,0 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) a 0 °C. Tras la adición se retiró el baño de hielo, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con una columna Analogix SF25-40g y usando como eluyente acetato de etilo en heptano (0-40 %) para dar el compuesto del título como un sólido de color naranja (1,54 g, 86,7 %). LC-MS m/z 278,4 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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).

20 Etapa B) 7-(4,4,5,5-Tetrametil- ,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

Acetato de potasio (391 mg, 3,98 mmol) se añadió a una disolución de trifluorometanosulfonato 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), y complejo dmc [1,1'-bis(difenilfosino)ferroceno]dicloropaldio(II) (325 mg, 0,40 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) en un vial de 20 ml. El vial se tapó y se calentó a 80° C y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml), se filtró a través de celite (~2,54 cm) y la almohadilla del filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml). Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con una columna Analogix SF15-24g y con acetato de etilo en heptano (0-50 %) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (277 mg, 81,3 %). LC-MS m/z 256,5 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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)

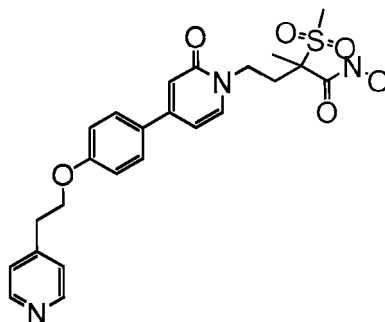
Etapa C)

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

(+/-)-4-(4-Yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, que se puede producir como en la Preparación 2A y 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina se convirtieron en el producto del título siguiendo el procedimiento general detallado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida en el Ejemplo 33, Etapa A. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (221 mg, 88,1 %) LC-MS m/z 500,7 (M+1).

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

2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-quinolin-7-ilpiridin-1(2H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida se convirtió en el producto del título siguiendo el procedimiento general detallado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida en el Ejemplo 33, Etapa B. La purificación se llevó a cabo usando HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (65,5 mg, 32,8 %) LC-MS m/z 416,6 (M+1). RMN ¹H (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).

Ejemplo 37*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(2-piridin-4-iletoxi)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamidaEtapa A) 4-[2-(4-Bromofenoxi)etil]piridina

- 5 Azodicarboxilato de dietilo (4,44 ml, mmol, 40 %) se añadió lentamente a una disolución de 2-piridin-4-il-etanol (1,00 g, 8,12 mmol), trifenilfosfina (2,56 g, 9,74 mmol), y 4-bromofenol (1,40 g, 8,12 mmol) en THF (40,6 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas se lavaron con una disolución acuosa de NaOH 1 N (100 ml) y salmuera (100 ml). Las capas orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. EL material en bruto se cristalizó en éter:heptanos (1:1, ~25 ml) y el sólido se eliminó mediante filtración y se lavó con éter:heptanos. La combinación de filtrados se concentró y se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida en una columna Analogix SF25-40g y usando como eluyente acetato de etilo en heptano (0-40 %) para dar el compuesto del título como un líquido transparente (1,20 g, 46,2 %). LC-MS m/z 278,4 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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 potasio (391 mg, 3,98 mmol) se añadió a una disolución de 4-[2-(4-bromofenoxi)etil]piridina (370 mg, 1,33 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (405 mg, 1,60 mmol), y complejo dmc [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (325 mg, 0,40 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) en un vial de 20 ml. El vial se tapó y se calentó a 80° C y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. Complejo dmc [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (325 mg, 0,40 mmol) se añadió a la reacción y la mezcla se volvió a calentar a 80 °C y la agitación continuó a esta temperatura durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml), se filtró a través de celite (~2,54 cm) y la almohadilla del filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con una columna Analogix SF15-24g y con acetato de etilo en heptano (30-80 %) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color naranja (547 mg, 85,3 %). LC-MS m/z 326,6 (M+1).

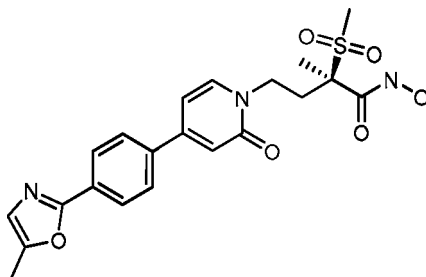
Etapa C)

- 30 (+/-)-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-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida que se puede producir como en la Preparación 2A y 4-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]piridina se convirtieron en el producto del título siguiendo el procedimiento general detallado para (+/-)-4-[4-(1-benzo-furan-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida en el Ejemplo 33, Etapa A. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (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 de clorhidrato

- 40 (+/-)-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 se convirtió en el compuesto del título siguiendo el procedimiento general detallado para el (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida en el Ejemplo 33, Etapa B. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (11,2 mg, 30 %) LC-MS m/z 486,6 (M+1). RMN ¹H (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. a., 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).

Ejemplo 38(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2(metilsulfonyl)butanamidaEtapa A) 5-Metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,3-oxazol

- 5 2-(4-Bromofenil)-5-metil-,3-oxazol se convirtió en el producto del título siguiendo el procedimiento general detallado para 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil}piridina en el Ejemplo 37, Etapa B. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (221,5 mg, 71,7 %) LC-MS m/z 286,4 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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).

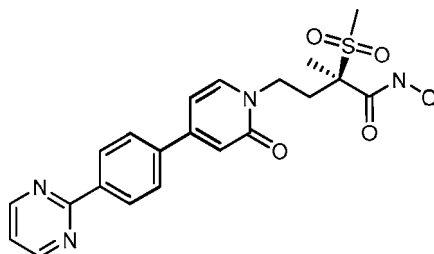
10 Etapa B)

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

- 15 (2R)-4-(4-Yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, que se puede producir como en la Preparación 2B, y 5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,3-oxazol se convirtieron en el producto del título siguiendo el procedimiento general detallado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida en el Ejemplo 33, Etapa A. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (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)-il]-2-(metilsulfonyl)butanamida

- 20 (2R)-2-metil-4-{4-[4-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida se convirtió en el compuesto del título siguiendo el procedimiento general detallado para el (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, en el Ejemplo 33, Etapa B. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color crema (56 mg, 68 %). LC-MS m/z 446,5 (M+1). RMN ¹H (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. a., 1 H)

Ejemplo 39(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-{2-oxo-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)piridin-1(2H)-il}butanamida30 Etapa A) 2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirimidina

- 35 2-(4-Bromofenil)pirimidina se convirtió en el producto del título siguiendo el procedimiento general detallado para 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil}piridina en el Ejemplo 37, Etapa B. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (242,8 mg, 59,3 %) LC-MS m/z 283,4 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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-(4-oxo-444-pirimidin-2-ilfenil)piridin-1(2H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

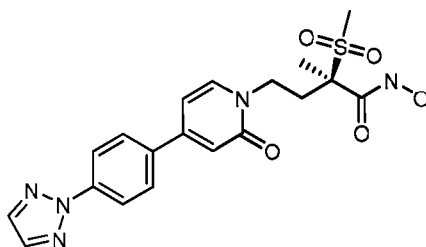
- 5 (2R)-4-(4-Yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida que se puede producir como en la Preparación 2B y 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirimidina se convirtieron en el producto del título siguiendo el procedimiento general detallado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida en el Ejemplo 33, Etapa A. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (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

- 10 (2R)-2-Metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida se convirtió en el compuesto del título siguiendo el procedimiento general detallado para el (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida en el Ejemplo 33, Etapa B. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color crema (76 mg, 55 %). LC-MS m/z 443,5 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,59 (d, 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).
- 15

Ejemplo 40

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



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

- 20 2-(4-Bromofenil)-2H-1,2,3-triazol se convirtió en el producto del título siguiendo el procedimiento general detallado para 4-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]piridina en el Ejemplo 37, Etapa B. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (240,6 mg, 78 %) LC-MS m/z 272,4 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,37 (s, 12 H) 7,83 (s, 2 H) 7,94 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,10 (d, J = 8,59 Hz, 2 H).

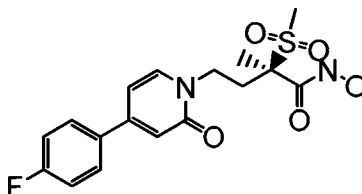
Etapa B)

- 25 (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

- 30 (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, que se puede producir como en la Preparación 2 A, y 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol se convirtieron en el producto del título siguiendo el procedimiento general detallado para (+/-)-4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida en el Ejemplo 33, Etapa A. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (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

- 35 (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida se convirtió en el compuesto del título siguiendo el procedimiento general detallado para el (+/-)-4-[4-(1-Benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida en el Ejemplo 33, Etapa B. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color crema (63,7 mg, 74 %). LC-MS m/z 432,5 (M+1). RMN ¹H (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. a., 1 H).
- 40

Ejemplo 41(2R)-4-[4-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-butanamida

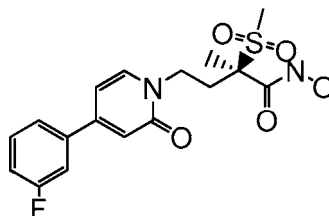
Etapa A)

5 (2R)-4-[4-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxil)butanamida

Pd EnCat™ (200 mg, 0,06 mmol) se añadió a una mezcla de carbonato de potasio (250 mg, 1,81 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (84 mg, 0,602 mmol), y (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxil)butanamida, que se puede producir como en la Preparación 2 B, (300 mg, 0,602 mmol) en dioxano:agua (5,5 ml, mezcla 10:1) en un matraz de fondo redondo de 25 ml. El matraz se calentó durante la noche a 80 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (20 ml). El material en bruto se concentró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 100:0 diclorometano:metanol a 95:5 diclorometano:metanol) para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso y espumoso. Rendimiento: 257 mg, 91,5 %. MS (APCI) m/z 467,6 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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

Una disolución acuosa de HCl 1 N (276 ml) se añadió lentamente a una disolución de (2R)-4-[4-(4-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxil)butanamida (257 mg, 0,55 mmol) en 2-propanol (15 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Transcurridas 18 horas, la reacción se concentró para dar un sólido de color marrón. El material en bruto se trituró en acetato (50 ml) durante 1 hora; el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con hexanos (20 ml). El sólido se dejó secar sobre el filtro bajo alto vacío para proporcionar un sólido de color crema. Rendimiento 153 mg, 73 %. MS (APCI) m/z 383,6 (M+H)⁺, RMN ¹H (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. a., 1 H)

Ejemplo 42(2R)-4-[4-(3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

Etapa A)

30 (2R)-4-[4-(3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxil)butanamida

El compuesto del título se produjo siguiendo el método general del Ejemplo 41, Etapa A, usando ácido (3-fluorofenil)borónico (84 mg, 0,602 mmol). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso espumoso. Rendimiento: 125 mg, 44,5 %. MS (APCI) m/z 489,6 (M+Na); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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)

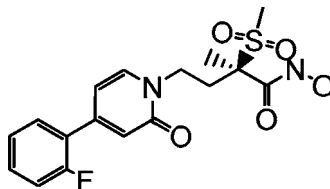
Etapa B) (2R)-4-[4-(3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

El compuesto del título se produjo usando la metodología general del Ejemplo 41, Etapa B proporcionando un sólido de color crema. Rendimiento 55 mg, 54 %. MS (APCI) m/z 383,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3

H) 2,14 (td, J = 12,05, 5,17Hz, 1 H) 2,40 (td, >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. a., 1 H)

Ejemplo 43

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



Etapa A)

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

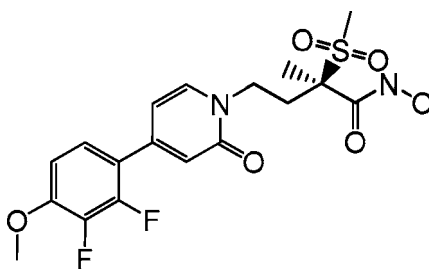
10 El compuesto del título se produjo siguiendo el método general del Ejemplo 41, Etapa A, usando ácido (2-fluorofenil)borónico (84 mg, 0,602 mmol). El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso espumoso. Rendimiento: 180 mg, 64,1 %. MS (APCI) m/z 489,6 (M+Na); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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)

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

20 El compuesto del título se produjo usando la metodología general del Ejemplo 41, Etapa B proporcionando un sólido de color crema. Rendimiento 71 mg, 48 %. MS (APCI) m/z 383,5 (M+H)+. RMN ¹H (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. a., 1 H)

Ejemplo 44

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



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

30 El compuesto del título se produjo siguiendo el método general del Ejemplo 41, Etapa A, usando ácido (2,3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (113 mg, 0,602 mmol). El material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso espumoso. Rendimiento: 132 mg, 42,6 %. MS (APCI) m/z 515,5 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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)

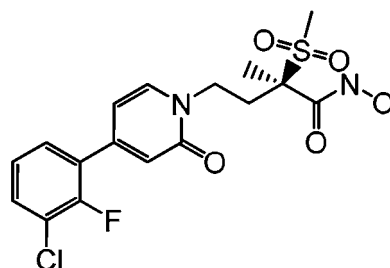
35 Etapa B) (2R)-4-[4-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

40 Una disolución acuosa de HCl 1 N (2 76 ml) se añadió lentamente a una disolución de (2R)-4-[4-(2,3-fluorofenil)-4-metoxifenil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (132 mg, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Transcurridas 18 horas, la reacción se concentró al 25 % del volumen original, dando como resultado un precipitado de color blanco. El

precipitado se filtró mediante un embudo Buchner y se lavó con hexanos (20 ml) para dar un sólido de color blanco. Rendimiento 45 mg, 41 %. MS (APCI) m/z 431,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (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. a., 1 H) 11,10 (s, 1 H)

Ejemplo 45

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



Etapa A)

10 (2R)-4-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxil)butanamida

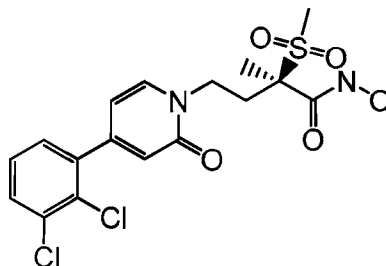
El compuesto del título se produjo siguiendo el método general del Ejemplo 41, Etapa A, usando ácido (3-cloro-2-fluorofenil)borónico (105 mg, 0,602 mmol). El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso espumoso. Rendimiento: 137 mg, 45,4 %. MS (APCI (tipo)) m/z 523,5 (M+Na). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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

20 El compuesto del título se produjo usando la metodología general del Ejemplo 44, Etapa B. Rendimiento 64 mg, 56 %. MS (APCI) m/z 417,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSC (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, 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, 7,81 Hz, 1 H) 7,52 (t, J = 6,93 Hz, 1 H) 7,66 (d, 14,83 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 6,83 Hz, 1 H) 9,22 (s. a., 1 H) 11,09 (s, 1 H)

25 Ejemplo 46

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



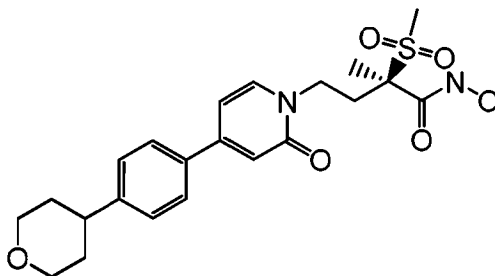
Etapa A)

30 (2R)-4-[4-(2,3-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxil)butanamida

El compuesto del título se produjo siguiendo el método general del Ejemplo 41, Etapa A, usando ácido (2,3-diclorofenil)borónico (115 mg, 0,602 mmol). El material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso espumoso. Rendimiento: 142 mg, 45,6 %. MS (APCI (tipo)) m/z 539,5 (M+Na); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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-(metilsulfonyl)butanamida

El compuesto del título se produjo usando la metodología general del Ejemplo 44, Etapa B. Rendimiento 30 mg, 25 %. MS (APCI) m/z 433,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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)

Ejemplo 47(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-{2-oxo-4-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida10 Etapa A) 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]tetrahydro-2H-pirano

A una disolución de 4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-pirano (250 mg, 1,04 mmol) en dioxano (7 ml) 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (290 mg, 1,14 mmol) y acetato de potasio (210 mg, 2,07 mmol), seguido por PdCl₂(dppf) (80,1 mg, 0,104 mmol, 10% en moles). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 80 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadieron 5 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (10 ml x 3) y la combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) para obtener el compuesto del título como un sólido (33,8 %, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (s, 1 H) 1,28 (s, 11 H) 1,64 (s. a., 4 H) 2,77 (s. a., 1 H) 3,42 (s. a., 2 H) 3,92 (s. a., 2 H) 7,26 (d, J = 8,01 Hz, 2 H) 7,61 (d, J = 8,20 Hz, 2 H).

20 Etapa B)

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

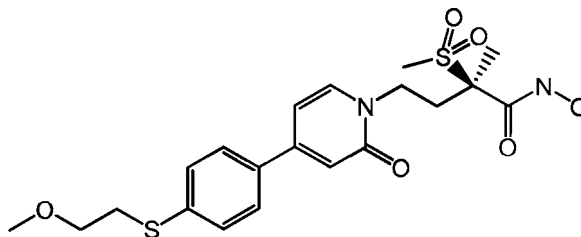
A un matraz de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]tetrahydro-2H-pirano (98,3 mg, 0,341 mmol) y (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida que se puede producir como en la Preparación 2B, (170 mg, 0,341 mmol) se añadió Pd(II)Encat (113 mg, 0,034 mmol, 10 mol%) seguido por dioxano (5,0 ml) y carbonato de potasio 2,0 M (0,511 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió sobre celite. La solución filtrada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) para obtener el compuesto del título como un vidrio (82 mg, 45 %). LCMS m/z 533,0 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,61 (s. a., 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).

35 Etapa C) (2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-{2-oxo-4-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida

A una disolución de (2R)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-{2-oxo-4-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (82 mg, 0,15 mmol) en 2-propanol (1,5 ml) se añadió ácido clorhídrico 1,0 N (0,77 ml). La solución se agitó durante 1 h. La reacción se concentró, el residuo se trituró con 2-propanol como suspensión de color blanco a 50 °C durante 30 minutos. Un sólido de color blanco se recogió por filtración (75 %). LCMS

m/z 449,0 (M + 1). RMN ¹H (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. a., 1 H) 11,19 (s, 1 H).

45

Ejemplo 48(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(2-metoxietil)tio]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamidaEtapa A) 2-[4-{(2-Metoxietil)tio]fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

- 5 El compuesto del título se produjo siguiendo el método general del Ejemplo 47, Etapa A, usando 1-bromo-4-[(2-metoxietil)tio]benceno (250 mg, 1,01 mmol) en lugar de 4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-pirano. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite (67,5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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)

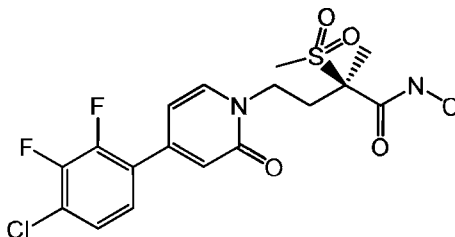
10 Etapa B)

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

El compuesto del título se produjo siguiendo la metodología general del Ejemplo 47, Etapa B, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido (66,8 %). LCMS m/z 539,0 (M + 1).

15 Etapa C) (2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(2-metoxietil)tiol]fenil}2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butan- amida

- El compuesto del título se produjo siguiendo la metodología general del Ejemplo 47, Etapa C, produciendo un sólido de color blanco que se recogió por filtración (64 %). LCMS m/z 455,0 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 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)

Ejemplo 49A(2R)-4-[4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamidaEtapa A: 2-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

- 25 A una disolución de 1-bromo-4-cloro-2,3-difluorobenceno (720 mg, 3,17 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) se añadió cloruro de *i*-propilmagnesio (1,90 ml, 3,80 mmol) a 0 ° C. La mezcla de reacción se agitó a 0 ° C durante 1 h. A continuación 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,98 ml, 4,75 mmol) en tetrahydrofurano (5,0 ml) se añadió a lo anterior. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se utilizó directamente en la siguiente etapa.

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

- En la disolución en THF de 2-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (771 mg, 2,81 mmol) se añadió K₃PO₄ 1,0 M (7,02 ml), (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (1000 mg, 2,34 mmol) y Pd(II)dppf.DCM (90 mg, 0,117 mmol, 5% en moles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 65 °C. A la mezcla de reacción se añadió a continuación una disolución de LiOH (168 mg, 7,02 mmol) en agua (7,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 55 °C. La mezcla de reacción se trató con NaOH 1 N (4 ml) y la capa acuosa se separó y se ajustó a un pH de 2 con HCl 3 N. Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido de color crema (0,88 g, 89,6 %) LCMS m/z 420,0 (M + 1). RMN ¹H ppm 1,58 (s, 3 H) 2,20 (ddd, >13,12, 10,68 4,88 Hz, 1 H) 2,40 - 2,48 (m, 1 H) 3,17 (s, 3 H) 3,95 (ddd, >12,54,

10,88, 5,66 Hz, 1 H) 4,10 (ddd, >12,63, 10,78 4,88 Hz, 1 H) 6,47 (dt, >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, (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-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

- 5 A una suspensión 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) en Me-THF (450 ml) se añadió *N*-metil morfolina (1,80 ml, 16,1 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (2520 mg, 13,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió a la mezcla *O*-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (1630 mg, 13,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y se hizo pasar por una almohadilla de sulfato de sodio, celite y gel de sílice. La almohadilla se lavó con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de sólido con un rendimiento cuantitativo. LCMS *m/z* 519,0 (*M* + 1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48-1,57 (m, 3 H) 1,59 (d, (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, (6,44 Hz, 3 H) 3,46 - 3,58 (m, 1 H) 3,70 - 3,83 (m, 1 H) 4,03 (d, (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, >10,83, 7,12 Hz, 1H), H-N no se observó. RMN ¹⁹F (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

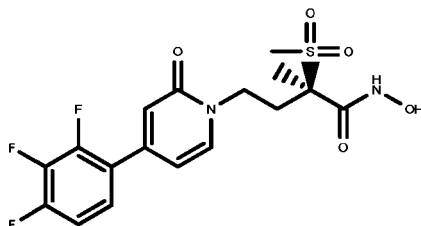
- A una mezcla heterogénea de (2R)-4-[4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (14500 mg, 26,94 mmol) en etanol (50 ml) y agua (100 ml) se añadió una disolución de PPTS (*p*-toluenosulfonato de piridinio) (7090 mg, 27,9 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 70 °C y se formó un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (5,7 g, 46,9 %). El filtrado se concentró hasta la mitad de su volumen y se formó más producto deseado que se recogió por filtración para proporcionar más compuesto del título (3,3 g, 27,1 %). LCMS *m/z* 435,0 (*M* + 1). RMN ¹H (400 MHz, 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, (7,22 Hz, 1 H) 9,23 (s. a., 1 H) 11,08 (s, 1 H) RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -138,08 (dd, *J* = 22,56, 7,52 Hz) -139,09 (dd, *J* = 22,56, 7,52 Hz).

Ejemplo 49B

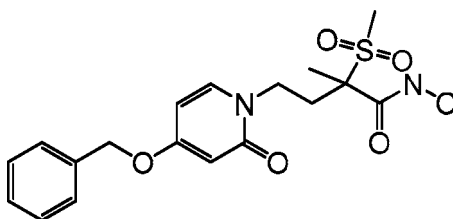
- 30 Preparación alternativa de (2R)-4-[4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metil-sulfonil)butanamida

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento secuencial compuesto por boración, acoplamiento de Suzuki y eliminación de THP. Este método de recipiente único se puede aplicar fácilmente a otros compuestos de la invención.

- 35 A una disolución de en THF de bromuro de 4-cloro-2,3-difluorofenilo (1,0 mmol, 227 mg en 3 ml) a 0 °C se añadió 1,1 eq. de *i*-PrMgBr (2,0 M en THF, 0,55 ml) lentamente durante 5 min. La mezcla resultante a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,1 mmol, 204 mg) bajo N₂. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y a continuación a TA durante 30 min. LCMS indicó que todo el material de partida de bromuro se había consumido. En un matraz separado se introdujo (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (T6), que se puede producir como en la Preparación 2 B, (1,0 mmol, 500 mg), K₂CO₃ (3,0 mmol, 420 mg), 3 ml de D y 0,3 ml de agua. La mezcla rxn de boronato se añadió a continuación a este matraz. La mezcla se desoxigenó por burbujeo de N₂ durante 10 min. Pd EnCat™ (0,15 equiv., 0,15 mmol, 460 mg) se añadió a lo anterior y se burbujeó con N₂ durante 5 min más. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h bajo N₂ y se convirtió en un sólido seco de color negro. LCMS indicó un producto acoplado del 54 %. MS *m/z* 519,3 (*M*+1), 435,2 (*M*+1-THP) y un producto acoplado en un 25 % sin THP *m/z* 435,2 (*M*+1). Se añadieron a la mezcla 8 ml de DCM y 12 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. LCMS indicó una desprotección completa de THP. La mezcla se concentró en un rotavapor. El residuo se trató con 6 ml de DMSO, se cargó en una precolumna C18, y se purificó usando una columna C18 de 25 con ACN 0 a 80 % en agua con ácido fórmico al 0,1 % a un caudal de 25 ml/min en 50 CV. Las fracciones combinadas proporcionaron un sólido de color crema, 257 mg (59 %).

Ejemplo 50(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(2,3,4-trifluorofenil)piridin-1(2H-il)butanamida

5 El compuesto del título se produjo siguiendo el método general del Ejemplo 21, Etapa A a C usando ácido 2,3,4-trifluorofenilborónico en lugar de ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)borónico con rendimientos comparables. MS(LCMS) m/z 419,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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. a., 1 H) 11,08 (s, 1 H).

Ejemplo 5110 4-[4-(benciloxil-2-oxopiridin-1(2H-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamidaEtapa A) Butanoato de 4-[4-(benciloxil)-2-oxopiridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)

15 A una disolución de 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (345 mg, 1,20 mmol) y 4-(benciloxil)piridin-2-ol (201 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió carbonato de cesio (652 mg, 2,00) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla se lavó con acetato de etilo; los filtrados se combinaron y se concentraron para dar un residuo en bruto. El material se purificó mediante filtración a través de una almohadilla de gel de sílice y se eluyó con heptanos/acetato de etilo. Se aislaron las fracciones deseadas y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria para dar como resultado 4-[4-(benciloxil)-2-oxopiridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo como un sólido de color blanco. 302,2 mg. RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,47 (s, (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 (1H, m), 3,47 (1 H, q), 3,21 (3H, s), 2,60-2,53 (1H, m), 2,32-2,25 (1H, M), 3,20 (3H, s), 1,26 (3H, t) ppm.

Etapa B) Ácido 4-[4-(benciloxil)-2-oxopiridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoico

25 A una disolución de 4-[4-(benciloxil)-2-oxopiridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (740 mg, 1,82 mmol) in tetrahidrofurano/metanol/agua (4:1:1, 18,2 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (152 mg, 3,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con una disolución acuosa de HCl (1N en agua) y se extrajo con éter 2x. La combinación de partes orgánicas se lavaron con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad para dar el ácido 4-[4-(benciloxil)-2-oxopiridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico. 674,9 mg.
30 LCMS: (M+1) 380

Etapa C) 4-[4-(benciloxil)-2-oxopiridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxil)butanamida

35 A una disolución de ácido 4-[4-(benciloxil)-2-oxopiridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico (670 mg, 1,77 mmol) en cloruro de metileno (18 ml) a temperatura ambiente se añadió clorhidrato de 1,(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (474 mg, 2,47 mmol), 1-hidroxi benzotriazol monohidrato (487 mg, 3,18 mmol), trietilamina (443 ul, 3,18 mmol) y O-tetrahydro-2H-piran-2-il-hidroxilamina (310 mg, 2,65 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno dos veces. La combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un residuo bruto. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno y metanol. Las fracciones que
40 contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para obtener 4-[4-(benciloxil)-2-oxopiridin-1(2H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxil)butanamida como un

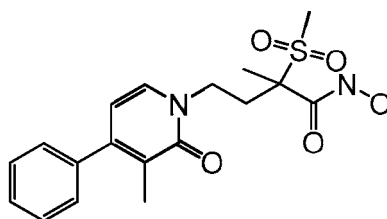
aceite. 536,3 mg
LCMS: (M+1) 477,3

Etapa D) 4-[4-(benciloxil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

- 5 4-[4-(benciloxil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (536,3 mg, 1,12 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente. A esta disolución se añadió HCl (4M in 1,4-dioxano, (8,41 ml, 30 mmol) y la suspensión se agitó a TA durante 15 minutos. Se añadió metanol (1 ml) seguido por gel de sílice y la mezcla se concentró a sequedad. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol para dar el compuesto del título como un sólido 117,8 mg. LCMS: (M+1) 395,3
- 10 RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,51 (1H, 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 (1H, m), 3,85-3,77 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,53-2,45 (1H, m), 2,32-2,25 (1H, m), 1,65 (3H, s) ppm.

Ejemplo 52

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



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

- A una disolución de 2-fluoro-4-yodo-3-metilpiridina (1,68 g, 7,09 mmol) en 1,4-dioxano/agua (1:1, 5.2 ml) se añadió HCl concentrado HCl (5,5 ml). La disolución transparente resultante se calentó a 100 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche, en este tiempo se formó un precipitado. La mezcla se filtró y se secó hasta peso constante para dar 4-yodo-3-metilpiridin-2(1 H)-ona como un sólido de color amarillo 1,47 g.
- 20

Etapa B) Butanoato de 4-(4-yodo-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)

- A una disolución de 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (2,08 g, 7,25 mmol) y 4-yodo-3-metilpiridin-2(1 H)-ona (1,42 g, 6,04 mmol) en tetrahidrofurano (60,4 ml) se añadió carbonato de cesio (4,06 g, 12,1) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró hasta dar un residuo bruto. El material se purificó mediante filtración a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con heptanos/acetato de etilo, Las fracciones deseadas se aislaron, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria para dar 4-(4-yodo-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo como un aceite. 1,97 g
- 25
- 30 LCMS: (M+1) 442

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

- Se añadió agua (1 ml) a una suspensión de carbonato de potasio (392 mg, 2,84 mg), ácido fenilborónico (76,1 mg, 0,624 mmol), y 4-(4-yodo-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (250 mg, 0,567 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió Pd EnCat™ (154 mg, 0,06 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Al extracto orgánico se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró a sequedad. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/heptanos para dar 2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo. 118,3 mg
- 35
- LCMS: (M+1) 392,3

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

- A una disolución de 2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (118,3 mg, 0,313 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua (4:1:1, 3,13 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (26,3 mg, 0,626 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con una disolución acuosa de HCl (1N en agua) y se extrajo con acetato de etilo 2x. El combinado de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad para dar el ácido 2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil)butanoico como un sólido. 109,4 mg.
- 45
- LCMS: (M+1) 364,3

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

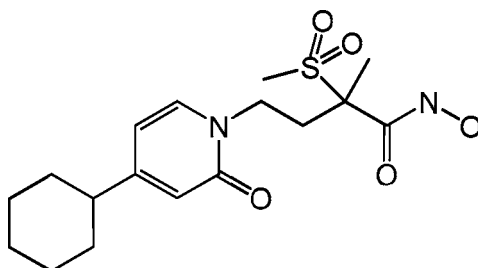
A una disolución de ácido 2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil)butanoico (109,4 mg, 0,301 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (80,7 mg, 0,421 mmol), 1-hidroxi benzotriazol monohidrato (83 mg, 0,542 mmol), trietilamina (75 μ l, 0,542 mmol) y O-tetrahydro-2H-piran-2-il-hidroxilamina (53 mg, 0,452 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, una disolución acuosa de HCl (1 N) y agua. El combinado de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un residuo bruto. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno y metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para obtener 2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida como un 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-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (137 mg, 0,296 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente. A esta disolución se añadió HCl (4M en 1,4-dioxano, 2,22 ml, 8,88 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió metanol (1 ml) seguido por gel de sílice y la mezcla se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol para obtener N-hidroxi-2-metil-4-(3-metil-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfonil)butanamida como un sólido. 65,8 mg LCMS: (M+1) 379,3
RMN 1 H (CD₃OD) δ 7,52 (1H, 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.

Ejemplo 53

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

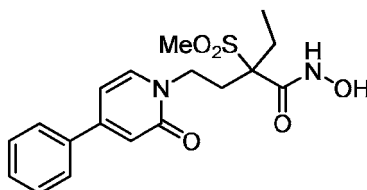
Etapa A) 4-(4-ciclohexil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

Una disolución de bromuro de ciclohexilmagnesio (disolución 1,0 M en THF, 1,6 ml, 1,56 mmol) se añadió a una suspensión de complejo de bromuro de cobre (I) en DMS en 6 ml de T a -78 °C bajo N₂. La mezcla se calentó a temperatura ambiente hasta que se observó una disolución de color oscuro (aproximadamente 15 min) y a continuación se volvió a enfriar a -78 °C. Una suspensión de 4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, que se puede producir como en la Preparación 2A (249 mg, 0,5 mmol) en THF (6 ml) se añadió a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 horas y a continuación se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo rápidamente con disolución acuosa saturada de NH₄Cl (6 ml) y se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x60 ml). El combinado de capas orgánicas se lavó con 100 ml de agua y 100 ml de salmuera, y se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 300 mg de un aceite bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 100:0 heptanos:acetato de etilo hasta 0:100 heptano:acetato de etilo para obtener un aceite transparente (274 mg, 96 %) como mezcla de material de partida sin reaccionar y al compuesto del título.

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

Una disolución de HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (3,3 ml) se añadió lentamente a una disolución de 4-[4-(4-ciclohexil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (220 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (5 ml) seguido por metanol (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se concentró a vacío y el compuesto del título se purificó mediante cromatografía de fase invertida (gradiente utilizado con modificador de ácido fórmico (0,05%), 95:5 agua: acetonitrilo a 5:95 agua: acetonitrilo). Tiempo de gradiente 6 minutos. Proporcionado como un sólido de color blanco (105 mg, 58,6 %) MS (LC/MS) m/z 371,6 (M+1)

Ejemplo 54

2-etil-N-hidroxi-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)butanamidaEtapa A) 2-(metilsulfonil)butanoato de etilo

- (metilsulfonil)acetato de etilo (0,79 ml, 5,8 mmol, 1,0 equiv) se añadió gota a gota mediante una jeringa a una mezcla de hidruro de sodio (0,25 g de suspensión al 60 % en aceite mineral, 6,1 mmol, 1,1 equiv) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitando durante 30 min, después de lo cual 1-yodoetano (0,48 ml, 5,8 mmol, 1,0 equiv) se añadió a lo anterior. La reacción se dejó agitar durante la noche. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y agua (10 ml), y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (1 x 25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (1 x 10 ml), salmuera (1x5 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (2:1 - 0:1 heptano/acetato de etilo) para proporcionar un sólido de color blanco (0,29 g, 26 %). MS (LCMS) m/z 195,4 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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

- Hidruro sódico (66 mg, 1,6 mmol, 1,05 equiv) se añadió a una disolución de 2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (0,29 g, 1,5 mmol, 1,0 equiv) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min, 1,2-dibromopropano (0,42 g, 2,2 mmol, 1,5 equiv) se añadió a lo anterior. y la reacción se dejó agitar durante la noche. Se añadió agua (5 ml), y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (1 x 20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (1x5ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (2:1 - -1:1 heptano/acetato de etilo) para proporcionar un aceite incoloro (0,17 g, 37 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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 cesio (0,71 g, 2,2 mmol, 4,0 equiv) se añadió a una disolución de 4-fenilpiridin-2-ol (0,10 g, 0,58 mmol, 1,05 equiv) y 4-bromo-2-etil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (0,17 g, 0,55 mmol, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 55 °C y se dejó agitar durante 3 días. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se filtró por una almohadilla de Celite, y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (4:1 - 0:1 heptano/acetato de etilo) para proporcionar un aceite de color amarillo claro (43 mg, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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) Ácido 2-etil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)butanoico

- Hidróxido potásico (37 mg, 0,66 mmol, 6,0 equiv) se añadió a una disolución de 2-etil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)butanoato de etilo (43 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano-metanol-agua 2:2:1 (2,5 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo húmedo que se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó (hasta pH=2) con ácido clorhídrico 1,0. El precipitado blanco resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 85 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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) 2-etil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo)butanamida

- Diisopropiletilamina (35 ul, 0,2 mmol, 2,1 equiv) y 1-hidroxil benzotriazol monohidrato (27 mg, 0,18 mmol, 1,9 equiv) se añadieron sucesivamente a una disolución de 2-etil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)butanoico ácido (34 mg, 0,09 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min, O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (15 mg, 0,12 mmol, 1,3 equiv) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etil carbodiimida (26 mg, 0,13 mmol, 1,4 equiv) se añadieron a lo anterior, y la reacción se dejó agitar durante la noche. Se añadió agua (2 ml), la fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (1:1 - 0:1 heptano/acetato de etilo) para

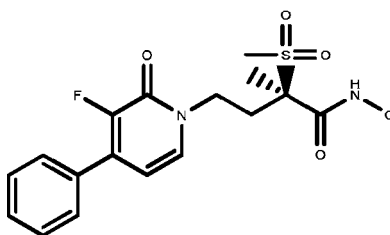
proporcionar un aceite incoloro (45 mg, 100 %). MS (LCMS) m/z 461,8 (M-1).

Etapa F) 2-etil-N-hidroxi-2-(metilsulfonyl)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)butanamida

5 Una disolución de ácido clorhídrico (0,5 ml, 4,0 M en 1,4-dioxano) se añadió gota a gota a una disolución 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) en diclorometano (0,5 ml) y metanol (0,1 ml) a 0 °C. Después de 2 h, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con dietil éter, se filtró, se lavó con heptano, y se secó a presión reducida para proporcionar un sólido de color crema (10 mg, 27 %). MS (LCMS) m/z 379,5 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,86-1,95 (m, 1H), 2,31-2,45 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,99-4,08 (m 1 H), 4,53-4,63 (m, 1H), 6,69 (br d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,99 (s a, 1H), 7,44-7,49 (m, 4H), 7,55-7,60 (m, 2H).

10 **Ejemplo 55**

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



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

15 2,3-Difluoro-4-yodopiridina (300 mg, 1,24 mmol) se suspendió en ácido acético: agua (2:1,15 ml). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. La reacción se concentró a sequedad, y se trituró en agua (10 ml) durante 30 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (2x10 ml), y pentano (2x20 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto de título como un sólido de color blanco (354 mg, 71,4 %). LC-MS m/z 342,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-D₆) δ ppm 6,56 - 6,82 (m, 1 H) 6,83 - 7,18 (m, 1 H).

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

20 Carbonato de cesio (1,50 g, 4,60 mmol) se añadió a una disolución de 3-fluoro-4-yodopiridin-2(1 H)-ona (354 mg, 1,48 mmol) y 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo (595 mg, 2,07 mmol) en THF (25 ml). La suspensión resultante se calentó a 50 °C y se agitó durante la noche. La reacción se calentó a 70 °C y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. La reacción se filtró a través de celite (~2,54 cm), y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (2x30 ml). La combinación de filtrados se concentró a sequedad y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con una columna Analogix SF15-24 g y se eluyó con acetato de etilo en heptano (50-100 %) para proporcionar el compuesto del título como una goma transparente (366 mg, 55,5 %). LC-MS m/z 445,9 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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-(metilsulfonyl)butanoato de etilo

30 Pd EnCat™ (172 mg, 0,067 mmol) se añadió a una mezcla de carbonato de potasio (298 mg, 2,16 mmol), ácido fenilborónico (132 mg, 1,08 mmol), y (2R)-4-(3-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metil-sulfonyl)butanoato de etilo (288 mg, 0,647 mmol) en 1,4-dioxano/agua (10 ml, 4:1) en un vial de 20 ml. El vial se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 80 °C y se dejó agitar durante la noche a dicha temperatura. La reacción se dejó enfriar a TA, se filtró y el catalizador se lavó con metanol (20 ml) y diclorometano (20 ml). La combinación de filtrados se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con una columna Analogix SF15-12 g y con acetato de etilo en heptano (60-100 %) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (131 mg, 51,2 %). LC-MS m/z 396,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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(8, 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).

40 Etapa D) Ácido (2R)-4-(3-Fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico

45 Hidróxido potásico (120 mg, 2,14 mmol) se añadió a una disolución de (2R)-4-(3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo (131 mg, 0,33 mmol) in THF:metanol:agua (2:2:1, 10 ml) y la reacción se agitó a TA durante la noche. La reacción se concentró, y el residuo se disolvió en una disolución acuosa de hidróxido sódico 1N (20 ml), se lavó con acetato de etilo (3x20 ml), se acidificó con HCl concentrado, y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). La combinación de capas orgánicas se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (88,4 mg, 72,7 %). LC-MS m/z 383,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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

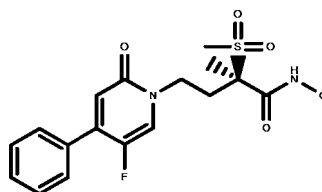
E)

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

5 Ácido (2R)-4-(3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico (88,4 mg, 0,241 mmol) se disolvió en DCM anhidro (5 ml) y se trató con base de Hunig (93 μ l, 0,54 mmol) seguido por HOBt (78 mg, 0,51 mmol) y la disolución se agitó a TA durante 30 minutos. A continuación la mezcla se trató con THP-ONH₂ (46 mg, 0,39 mmol) seguido por EDCI (71 mg, 0,37 mmol) y la reacción se dejó agitar durante la noche a TA. La reacción se concentró a vacío concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con una columna Analogix SF10-8 g y con acetato de etilo en heptano (50-100 %) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (110 mg, 97,9 %). LC-MS *m/z* 465,0 (M-1).

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

15 *p*-Toluenosulfonato de piridinio (20 mg, 0,080 mmol) se añadió a una disolución de (2R)-4-(3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (110 mg, 0,236 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. La disolución se enfrió a TA, y después de enfriar, precipitó un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con etanol (5 ml). heptano (10 ml), y éter (10 ml). El sólido se secó a vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (38,4 mg, 42,6 %). LC-MS *m/z* 383,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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)

Ejemplo 56(2R)-4-(5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

20

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

25 *n*-Butil litio (2,5 M in hexanos, 18,6 ml, 46,5 mmol) se añadió a una disolución a 0°C de diisopropilamina (8,35 ml, 46,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (85 ml) y se agitó esta temperatura durante 1 hora. Una disolución de 2,5-difluoropiridina (5,0 g, 43 mmol) en THF anhidro (12 ml) se añadió gota a gota mediante una cánula y la reacción se agitó a -78 °C durante 3 minutos. Transcurrido este tiempo, yodo (12,1 g, 47,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota mediante una cánula a la reacción a -78 °C y se agitó esta temperatura durante 1 hora tras finalizar la adición. Agua (100 ml) se añadió a la reacción y se dejó que la temperatura alcanzara TA. La reacción se extrajo con dietil éter (3x100 ml): El combinado de capas orgánicas se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con una columna Analogix SF40-80g y con acetato de etilo en heptano (0-10 %) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (4,60 g, 44 %). LC-MS *m/z* 242,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,39 (t, (3,71 Hz, 1 H) 7,96 (d, (1,56 Hz, 1 H).

30

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

35 2,5-Difluoro-4-yodopiridina (500 mg, 2,08 mmol) se suspendió en ácido acético: agua (2:1,30 ml). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. La reacción se concentró a sequedad para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo (491 mg, 99,0 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,02 (d, J = 5,07 Hz, 1 H) 7,69 (d, (2,34 Hz, 1 H).

Etapa C) (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo

40 Carbonato de cesio (2,01 g, 6,16 mmol) se añadió a una disolución de 5-fluoro-4-yodopiridin-2(1 H)-ona (491 mg, 2,06 mmol) y 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (767 mg, 2,67 mmol) en THF (10 ml). La suspensión resultante se calentó a temperatura de reflujo y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. La reacción se filtró a través de celite (~2,54 cm), y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (2x30 ml). La combinación de filtrados se concentró a sequedad y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con una columna Analogix SF15-12 g y se eluyó con acetato de etilo en heptano (30-100 %) para proporcionar el compuesto del título como una goma de color blanco (319 mg, 34,9 %). LC-MS *m/z* 446,0 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO) δ ppm 1,35 (t, (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).

45

Etapa D) (2R)-4-(5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo

Pd EnCat™ (95 mg, 0,037 mmol) se añadió a una mezcla de carbonato de potasio (312 mg, 2,26 mmol), ácido

fenilborónico (131 mg, 1,07 mmol), y (2R)-4-(5-fluoro-4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metil-sulfonyl)butanoato de etilo (319 mg, 0,716 mmol) en dioxano:agua (10 ml, 4:1) en un vial de 20 ml provisto de barra agitadora. La reacción se calentó a 90 °C y se dejó agitar durante la noche a dicha temperatura. La reacción se dejó enfriar a TA, se filtró y el catalizador se lavó con metanol (10 ml) y diclorometano (10 ml). El filtrado se concentró para dar un sólido bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con una columna Analogix SF15-12g y como eluyente acetato de etilo en heptano (50-100 %) y metanol en acetato de etilo (0-5 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (250 mg, 64,8 %). LC-MS *m/z* 396,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 (t, (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).

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

(2R)-4-(5-Fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo se convirtió en el producto del título siguiendo el procedimiento de la Preparación de ácido (2R)-4-(3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico como se describe en el Ejemplo 55, Etapa D. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (171 mg, 73,6 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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, (7,61 Hz, 1 H) 7,41 - 7,68 (m, 5 H) 8,06 (d, (6,63 Hz, 1 H).

Etapa F)

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

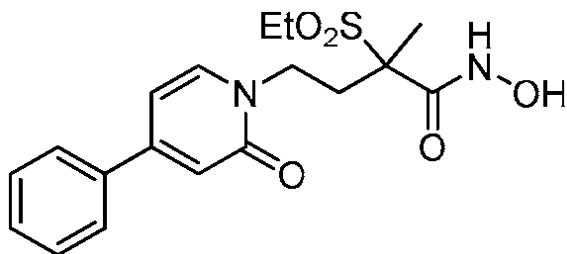
20 El ácido (2R)-4-(5-Fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico se convirtió en el producto del título siguiendo el procedimiento de la preparación de (2R)-4-(3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida como se describe en el Ejemplo 55, Etapa E. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (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

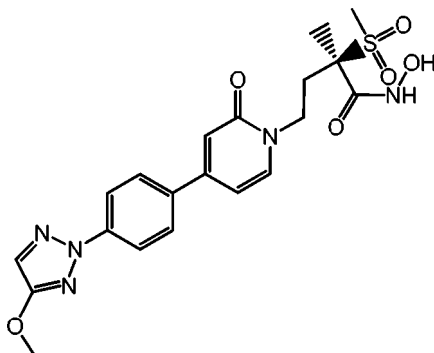
25 *p*-toluenosulfonato de piridinio (22 mg, 0,088 mmol) se añadió a una disolución de (2R)-4-(5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (197 mg, 0,422 mmol). La disolución se calentó a temperatura de reflujo en etanol (10 ml) y se agitó a esta temperatura hasta finalización. La disolución se enfrió a TA, y los compuestos volátiles se eliminaron a vacío. El sólido se trituró con etanol (5 ml), se recogió por filtración, a continuación se lavó con etanol (3x5 ml), hexanos (10 ml), y éter (3x10 ml). El sólido se secó a vacío para obtener un sólido de color blanco (85,1 g, 76,4 %). LC-MS *m/z* 383,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Ejemplo 57

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



35 El compuesto del título se preparó siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el que sulfonato de etilo se utilizó en lugar de metilsulfonato de sodio para la Preparación de 1A para proporcionar el éster etílico del ácido 2-etanosulfonyl-propiónico. A continuación, el compuesto del título se produjo siguiendo la metodología general del Ejemplo 11. MS (LCMS) *m/z* 379,5 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d) 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).

Ejemplo 58(2R)-N-hidroxi-4-{4-[4-(4-metoxi-2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}T2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida**Etapa A) 1-óxido de 2-(4-bromofenil)-2H-1,2,3-triazol**

- 5 Se añadió agua (20 ml) a un matraz que contenía glioxal (2,0 g, 14 mmol). Hidroxilamina.HCl (958 mg, 13,8 mmol) y carbonato de sodio (1,53 g, 14,5 mmol) se añadieron en una porción al matraz de glioxal (se observó desprendimiento de CO₂). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 minutos (la mezcla de reacción se volvió de color amarillo). Se añadió metanol (40 ml) a la mezcla de reacción y 4-bromofenil hidrazina. HCl (3,1 g, 13,8 mmol) se añadió en porciones con bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a continuación a TA durante 30 min, Sulfato de cobre(II) hexahidrato (20 g, 78 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. Una mezcla agua: piridina (1:1) (200 ml) se añadió y posteriormente se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se ajustó a pH=3 con HCl 6N (aprox. 200 ml). La mezcla se filtró a través de celite para eliminar los compuestos insolubles. El celite se lavó con más cantidad de acetato de etilo (1000 ml), La capa orgánica se separó y el producto se extrajo adicionalmente de la capa acuosa con EtOAc (3X250). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con carbonato de potasio, se filtraron y se concentraron hasta aproximadamente la mitad de su volumen. Este material se filtró a continuación a través de una almohadilla de sílice (aprox. 6 in). La sílice se lavó con 300 ml adicionales de acetato de etilo. El disolvente se concentró a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4:1 heptano: EtOAc a 3:1 heptano: EtOAc). Las fracciones concentradas suministraron un sólido de color tostado (1,0 g, 30 %TY). MS (LC/MS) m/z 240,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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

- 25 Cloruro de acetilo (4,71 ml, 63 mmol) se añadió a un matraz que contenía 1-óxido de 2-(4-bromofenil)-2H-1,2,3-triazol (500 mg, 2,08 mmol) y se agitó a ta durante 16 horas. El cloruro de acetilo se eliminó a vacío y se añadió acetato de etilo (30 ml) y se concentró (2X) para proporcionar un sólido de color marrón (520 mg, 90 %). MS (LC/MS) m/z 282,1 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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

- 30 Acetato de 2-(4-bromofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il (520 mg, 1,84 mmol) se trató con metanol (10 ml) y agua (10 ml) seguido por 1,4-dioxano (5 ml). La solución resultante se trató con hidróxido de litio (265 mg, 11,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 36 horas. Se añadió a la mezcla de reacción HCl 1 N (40 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El combinado de fases orgánicas se secó con carbonato de potasio, se filtró, y se concentraron. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (4:1 heptano:EtOAc 1:4 heptano/acetato de etilo) para proporcionar un sólido de color castaño claro (440 mg, 98 %TY). MS (LC/MS) m/z 240,21 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,33 (s, 1 H) 7,58 (d, J = 8,98 Hz, 2 H) 7,78 (d, (8,98 Hz, 2 H).

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

- 40 2-(4-bromofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-ol (200 mg, 0,833 mmol) se pesó en un vial de 20 ml provisto de un tapón de septo. Se añadió THF (10,0 ml). A esto se añadió carbonato de cesio (814 mg, 2,5 mmol), seguido por la adición de yoduro de metilo (65,8 ul, 1,04 mmol) mediante una jeringa. La reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas. Se añadió agua (20 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (2x75 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con carbonato de potasio, se filtraron y se concentraron hasta proporcionar un sólido de color castaño claro (190 mg, 89 %TY). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,04 (s, 3 H) 7,30 (s, 1 H) 7,56 (d, (8,98 Hz, 2 H) 7,84 (d, (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 potasio (220 mg, 2,24 mmol) se añadió a 2-(4-bromofenil)-4-metoxi-2H-1,2,3-triazol (190 mg, 0,748 mmol), bis(pinacolato)diboro (228 mg, 0,898 mmol) y complejo Pd(dppf)Cl₂.DCM (185 mg, 0,224 mmol) en un vial de 20 ml provisto de un tapón de septo. El vial se purgó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. A esto se añadió 1,4-dioxano (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite (aproximadamente, 5,08 cm). El celite se lavó con más cantidad de acetato de etilo (150 ml), El filtrado se concentró a vacío y el material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (9:1 heptano:EtOAc a 2:4 heptano/acetato de etilo) para proporcionar un sólido de color castaño claro (145 mg, 65 %TY). MS (LC/MS) m/z 302,3 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

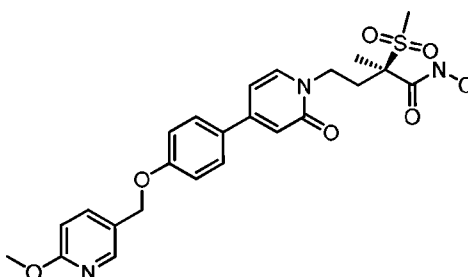
Pd EnCat (98 mg, 0,03 mmol) se añadió a una mezcla de carbonato de potasio (171 mg, 1,24 mmol), 4-metoxi-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2H-1,2,3-triazol (138 mg, 0,457 mmol) y (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida que se puede producir como en la Preparación 2B(T6) (190 mg, 0,381 mmol) en dioxano:agua (6 ml, mezcla 5:1) en un vial de 20 ml. La reacción se enfrió y se filtró a través de celite (aproximadamente 2,54 cm). El celite se lavó con más cantidad de metanol (100 ml), El filtrado se concentró a vacío y el material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (4:1 heptano:EtOAc a 100 % EtOAc a 85 % EtOAc: 12 % en metanol para proporcionar una goma de color castaño claro (120 mg, 58 %TY). MS (LC/MS) m/z 546,2 (M+1). RMN ¹H (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, (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, (9,17 Hz, 2 H) 8,08 (d, (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-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (120 mg, 0,22 mmol) se añadió dioxano (2 ml), diclorometano (2 ml), y agua (1 ml). El matraz de reacción se enfrió externamente con hielo y a continuación se trató con una disolución 4,0 M de HCl en dioxano (0,55 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos u a continuación se concentró a presión reducida. IPA (10 ml) se añadió y se concentró hasta el azeótropo toda el agua restante para proporcionar un sólido de color tostado (80 mg, 80 % TY). MS (LC/MS) m/z 462,3 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) 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)

Ejemplo 59

(2R)-4-[4-[4-f(6-metoxipiridin-3-il)metoxilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamidaEtapa A: (6-metoxipiridin-3-il)metanol

Se añadió borohidruro de sodio (11,30 g, 299 mmol) a una disolución de 6-metoxinicotinato de metilo (5,00 g, 29,9 mmol) en etanol (100 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante tres días. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó por adición lenta de HCl 1 N hasta pH 4,0. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el etanol. La disolución acuosa restante se lavó con acetato de etilo (2x), a continuación se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato de sodio, a continuación se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexanos / acetato de etilo 1:1, 3:7) para obtener un aceite transparente. Masa/Rendimiento - 3,9 g / 94 % TLC (hexanos/acetato de etilo = 1:1) R_f = 0,22, UV activo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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) se añadió a una disolución de (6-metoxipiridin-3-il)metanol (1,0 g, 7,16 mmol) en THF (10 ml). Trifenilfosfina (1,88 g, 7,19 mmol) seguido por trietilamina (0,727 g, 7,19 mmol). La disolución resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió DIAD (1,45 g, 7,19 mmol) mediante adición gota a gota y se mantuvo a 0 °C durante 30 minutos, a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante dos días. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con éter (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x100 ml) y después con salmuera (1 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo. El material bruto se purificó mediante cromatografía columna ultrarrápida en columna con una columna Biotage SNAP con cartucho Kp-sil de 100 g (hexanos / acetato de etilo 9:1) para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. Masa/Rendimiento -1,78 g / 84 % TLC (hexanos/acetato de etilo = 8:2) R_f = 0,12, UV activo. LCMS MS ES+ 294,4/296,4. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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)fenoxi]metil]piridina

Una disolución de 5-[(4-bromofenoxi)metil]-2-metoxipiridina (0,50 g, 1,70 mmol), bis(pinacolato)diborano (0,518 g, 2,04 mmol), acetato de potasio (0,698 g, 7,12 mmol) y paladio dppf (69,4 mg, 0,085 mmol) en CH_{1,4}CN (10 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Después de 18 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se repartió entre éter y agua, la emulsión se eliminó por filtración a través de celite eluyendo con éter. Las capas del filtrado se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2X) y después con salmuera (1 x). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexanos / acetato de etilo 9:1) para obtener un sólido de color blanco. Masa/Rendimiento -285 mg / 50 % LCMS MS ES + 342,6. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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)

Etapa D

(2R)-4-[4-{4-r(6-metoxipiridin-3-il)metoxifenil}2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo) xil butanamida

Se añadió agua (1,0) a una suspensión de carbonato de potasio (222 mg, 1,61 mmol), (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo)butanamida, T6, (400 mg, 0,803 mmol), que se puede producir como en la Preparación 2B y 2-metoxi-5-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]piridina (274 mg, 0,803 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). Pd EnCat™ (218 mg, 0,085 mmol) se añadió a lo anterior, y la suspensión resultante se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y disolución acuosa saturada de salmuera : agua 1:1. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2X). Las capas orgánicas se combinaron, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexanos / acetato de etilo 1:1 - 05:95) para obtener un sólido de color blanco. Masa/Rendimiento -254 mg / 54 % LCMS MS ES + 584,8. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,04 (s, 0 H) 1,51 (s. a., 1 H) 1,53 -1,58 (m, 3 H) 1,67 (s. a., 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)

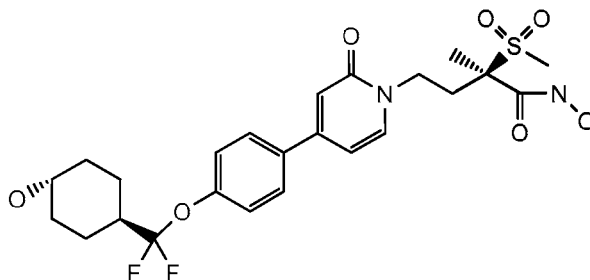
Etapa E:

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

HCl (1,0 N en agua, 2,09 ml) se añadió a una disolución de (2R)-4-[4-{4-[(6-metoxipiridin-3-il)metoxifenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]butanamida (245 mg, 0,418 mmol) en IPA (5,0 ml) durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró y el residuo se trituró con IPA para obtener una suspensión de color blanco a 50° C durante 30 minutos. Un sólido de color blanco se recogió por filtración. Rendimiento 215 mg / 95 % LCMS MS ES- 500,1. RMN ¹H (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).

Ejemplo 60

(2R)-4-[4-{4-[difluoro(*trans*-4-hidroxiciclohexylometoxifenil)2-oxopiridin-1(2H)-il]-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida

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

El compuesto del título se puede preparar siguiendo el procedimiento descrito en Eur. J. Org. Chem. 2008, 3479-34871, salvo que se utilizó 4-dioxaspiro[4,5]decano-8-ona en lugar del sustrato cetona. El producto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10 % acetato de etilo 90 % heptano hasta 100 % de acetato de etilo durante 45 minutos. Aislado (6000 mg, ~100 %). LCMS 259,2. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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-bromofenoxil)difluorometil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

El ácido trifluorometanosulfónico (0,681 ml, 7,82 mmoles) se añadió gota a gota a una disolución agitada de 8-[1,3]ditian-2-ilideno-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano (2000 mg, 7,740 mmoles) en 25 ml de diclorometano a -22 °C. Se dejó calentar la disolución a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción de color negro se enfrió a ~12 °C y se añadió una disolución de 4-bromo-fenol (2010 mg, 11,6 mmoles) y trietilamina (1,90 ml, 13,6 mmoles) en 25 ml de diclorometano (la disolución se volvió de color rojo). La reacción se dejó agitar durante una hora a -72 °C, antes de añadir NEt₃.HF (6,31 ml, 38,7 mmoles). Después de 5 minutos se añadió una suspensión de DBH (1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína) (11,1 g, 38,7 mmoles) en una disolución de 25 ml de diclorometano en porciones durante 30 minutos (la disolución se volvió verdosa/negra). La disolución se agitó durante una hora más, después se calentó a 0 °C y se vertió sobre una disolución de NaOH 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con 20 % acetato de etilo 80 % heptano hasta 100 % de acetato de etilo durante 45 minutos. El producto aislado se llevó directamente a la siguiente etapa. (2,811 g, 24,9 %).

Etapa C: 4-[(4-bromo-fenoxi)-difluoro-metil]-ciclohexanona

HCl 4 N (4,23 ml, 16,9 mmoles) se añadió a una disolución de 8-((4-bromofenoxi) difluorometil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (1230 mg, 3,387 mmoles) en acetona (11,3 ml, 0,3 M) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de la reacción se concentró en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía (9:1 heptano:acetato de etilo hasta 3:7 heptano:EtOAc durante 40 minutos seguido por 100 % EtOAc durante 10 minutos) proporcionó el material deseado (1081 mg, 97,13 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,27 (br 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 una disolución agitada de 4-[(4-bromo-fenoxi)-difluoro-metil]-ciclohexanona (1050 mg, 3.290 mmoles) en etanol (16,4 ml, 0,2M) se añadió NaBH₄ (249 mg, 6,58 mmoles) 0 °C. La disolución se agitó a 0 °C durante 20 minutos y a continuación se calentó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se inactivó con HCl N hasta un pH de ~7, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Los isómeros cis/trans se separaron a continuación mediante purificación quiral. Se aislaron 260 mg del isómero trans (24 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) 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)

40 Etapa E:

(2R)-4-[4-{4-[difluoro(*trans*-4-hidroxiciclohexil)metoxifenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metil-sulfonil)-*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 mmoles), que se puede producir como en la Preparación 3, *trans*-4-[(4-bromofenoxi)(difluoro)metil]ciclohexanol (159 mg, 0,495 mmoles), se añadieron carbonato de potasio (274 mg, 1,98 mmoles), y dioxano (3 ml, 0,2 M) se añadieron a un vial de microondas de 5 ml seguido por la adición de agua

5 y Pd EnCat™ (128 mg, 0,05 mmol, factor de carga 0,39 mmol/g). La mezcla de reacción se irradió a 120 °C durante 45 minutos. El material bruto se filtró a través de una película fina de celite y se enjuagó con acetato de etilo a continuación el filtrado se concentró a vacío. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (15 % EtOAc 85 % heptano hasta 100 % acetato de etilo durante 45 minutos y después se con 5 % MeOH 95 % acetato de etilo durante 5 minutos más). Se aislaron 290 mg del compuesto del título (95,6 %) LCMS ES- 611,8

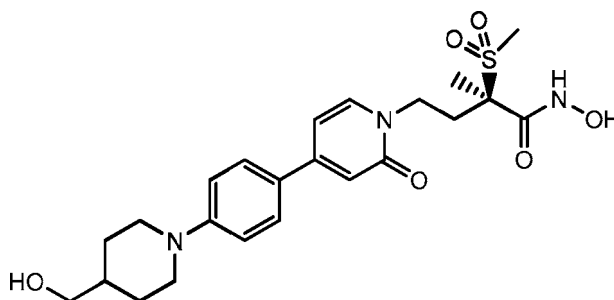
Etapa F:

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

10 A una disolución agitada de (2R)-4-[4-{4-[difluoro(*trans*-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-*N*-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida (280 mg, 0,473 mM) en 2,3 ml de disolución se añadió una disolución de HCl 4 M en dioxano (0,120 ml, 0,473 mM). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 20 minutos antes de tratarse con 0,5 ml de MeOH. La reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa en fase invertida (Shimadzu) 35 mg, (14 %). LCMS 529,1. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,30 (br.s.,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)

Ejemplo 61

(2R)-*N*-hidroxi-4-[4-(4-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

Etapa A) M-(4-bromo-fenil)-piperidin-4-il)-metanol

20 Una mezcla de 1-bromo-4-yodo-benceno (2,5 g, 8,8 mmol), piperidina-4-il-metanol (2,0 g, 17,7 mmol), fosfato de potasio (3,8 g, 17,7 mmol) y yoduro de cobre(I) (3,8 g, 17,7 mmol) en *N,N*-dimetil etanolamina (5 ml) se calentó a 55 °C durante 48 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con éter 2X. La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua 3X. El extracto orgánico se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un residuo bruto. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se pasó por una
25 almohadilla de gel de sílice. La almohadilla se eluyó con acetato de etilo/heptanos (3:7) hasta acetato de etilo/heptanos (6:4) y el filtrado se concentró a vacío para dar [1-(4-bromo-fenil)-piperidin-4-il]-metanol como un sólido de color blanco. (2,4 g)

Etapa B) (1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperidin-4-il)-metanol

30 [1-(4-Bromo-fenil)-piperidin-4-il]-metanol (380 mg, 1,41 mmol), se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml, desgasificado con nitrógeno). Bis(pinacolato)diborano (428 mg, 1,69 mmol), acetato de potasio (414 mg, 4,22 mmol) y dicloruro de paladio dppf (115 mg, 0,141 mmol) se añadieron a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante toda la noche. Una porción adicional de bis(pinacolato)diborano (358 mg, 1,41 mmol) se añadió a lo anterior y la mezcla se agitó durante la noche a 90 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró por una almohadilla de celite, se enjuagó con acetato de etilo y el filtrado se concentró hasta dar un residuo bruto. El residuo se absorbió
35 sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (gradiente: 100 % heptanos hasta acetato de etilo/heptanos 2:8 hasta acetato de etilo/heptanos 1:1). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para obtener {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperidin-4-il)-metanol (399 mg)

Etapa C:

40 (R)-4-[4-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-2H-piridin-1-il]-2-metanosulfonyl-2-metil-*N*-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-butiramida.

45 Agua (1 ml, desgasificó con nitrógeno) se añadió a una mezcla de carbonato de potasio (277 mg, 2,0 mmol), (R)-4-(4-yodo-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-metanosulfonyl-2-metil-*N*-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-butiramida (200 mg, 0,4 mmol), que se puede producir como en la Preparación 2B, y {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperidin-4-il)-metanol (153 mg, 0,48 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml, desgasificó con nitrógeno) a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió Pd EnCat (103 mg, 0,04 mmol, 0,39 mmol/g carga) y la mezcla se calentó durante la noche a 80 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de

celite. La almohadilla se enjuagó con acetato de etilo y el filtrado se concentró hasta dar un residuo bruto. El residuo se purificó mediante *combiflash companion*. Las fracciones deseadas se recogieron, se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar (R)-4-{4-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-2H-piridin-1-il}-2-metanosulfonyl-2-metil-*N*-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-butiramida. (85,1 mg)

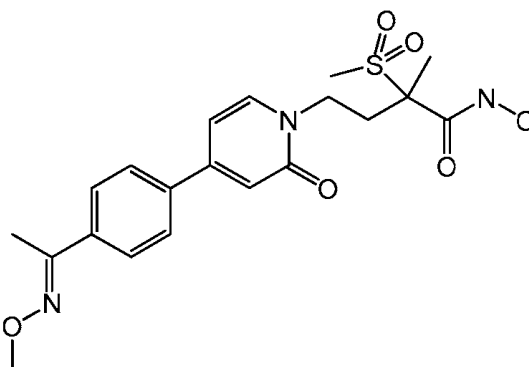
5 Etapa D:

(R)-*N*-hidroxi-4-{4-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-2H-piridin-1-il}-2-metanosulfonyl-2-metil-butiramida

(R)-4-{4-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-2H-piridin-1-il}-2-metanosulfonyl-2-metil-*N*-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-butiramida (85,1 mg, 0,152 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente. A esta disolución se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (0,304 ml, 1,22 mmol) y metanol (1 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La disolución se concentró hasta obtener un residuo bruto a vacío. Al residuo se añadió acetato de etilo (10 ml) y la suspensión resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con acetato de etilo/heptanos (1:1). El sólido se secó a vacío para obtener el clorhidrato de (R)-*N*-hidroxi-4-{4-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-fenil]-2-oxo-2H-piridin-1-il}-2-metanosulfonyl-2-metil-butiramida como un sólido de color crema. (72,7 mg). LCMS: (M+1) 478,6 RMN ¹ (CD₃OD): 400 MHz) dppm, 7,82 (2H, d), 7,79 (1 H, d), 6,84 (1 H, d), 6,80-6,77 (1H, dd), 4,35-4,28 (1H, m), 4,00-3,93 (1H, m), 3,79-3,72 (4H, m), 3,55 (2H, d), 30,9 (3H,s), 2,64 - 2,56 (1H, 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).

Ejemplo 62

N-hidroxi-4-[4-(4-[(1*E*)-*N*-metoxietanimidoil]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida



20

Etapa A: 4-[4-(4-Acetilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

El ácido 4-Acetilfenilboronicacid se convirtió en el producto del título siguiendo el procedimiento general detallado para (2*R*)-4-[4-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-*N*-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida en el Ejemplo 13. RMN ¹H (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. a., 1 H).

25

Etapa B: *N*-hidroxi-4-[4-(4-*r*[(1*E*)-*N*-metoxietanimidoil]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida

Una suspensión de 4-[4-(4-acetilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida (105 mg, 0,258 mmol), clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina (86,2 mg, 1,03 mmol) y acetato de sodio (107 mg, 1,03 mmol) en etanol (10 ml, 0,025 M) se calentó en un baño de aceite a 70 °C durante 3 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron mediante evaporación rotatoria. El material restante se disolvió en 1,5 ml de DMSO y se llevaron a una columna HPLC Shimadzu 30X100 mm de fase invertida. El material se eluyó con 20-35 % de acetonitrilo en agua con modificador de hidróxido de amonio al 0,1 %. El gradiente actuó durante 8 minutos y a continuación se mantuvo al 35 % durante dos minutos más. El material deseado se eluyó a aproximadamente un 30 % de acetonitrilo. Esta disolución se concentró mediante evaporación rotatoria proporcionando 90,7 mg (80,7 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. MS *m/z* 436 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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. a., 1 H) 11,14 (s. a., 1 H)

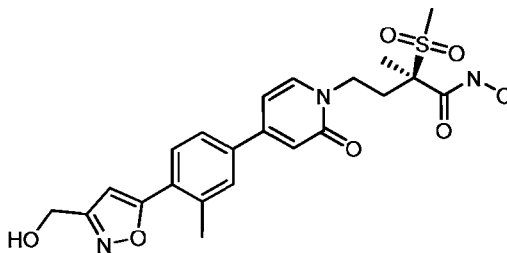
30

35

40

Ejemplo 63

N-hidroxi-4-[4-{4-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]-3-metilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfo-nil)butanamida



Etapa A: 5-(4-bromo-2-metilfenil)-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]isoxazol

- 5 A un matraz que contenía una disolución de 4-bromo-1-etinil-2-metilbenceno (875 mg, 4,49 mmol) *{se puede preparar de acuerdo con los procedimientos establecidos en Journal of Chemical Research (2007), 12 728-732}* en tolueno (20 ml), se añadió 2-(2-nitroetoxi)tetrahidro-2H-pirano (1,34 g, 7,63 mmol), isocianato de fenilo (1,82 g, 15,3 mmol), y trietilamina (1,50 ml, 10,8 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió, se inactivó con metanol y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío en gel de sílice. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de heptano-acetato de etilo (acetato de etilo al 0-35 %) eluyó el
- 10 5-(4-bromo-2-metilfenil)-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]isoxazol como un aceite de color naranja (581 mg, 36,8 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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).

15 Etapa B: 5-[2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]isoxazol

- 5-(4-Bromo-2-metilfenil)-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]isoxazol se convirtió en el producto del título siguiendo el procedimiento detallado para (+/-)-2-[(*cis*-4-{4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi}metil]ciclohexil)oxi]tetrahidro-2H-pirano en el Ejemplo 8, Etapa B. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color naranja, 473 mg, 71,9 %. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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).
- 20

Etapa C:

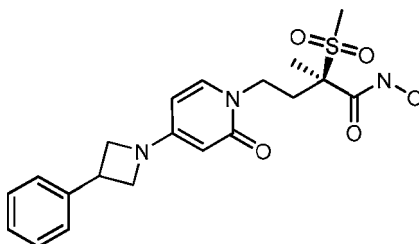
(2R)-4-[4-{4-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]-3-metilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

- 25 5-[2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]isoxazol se convirtió en el producto del título siguiendo el procedimiento detallado para (2R)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-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 en el Ejemplo 8 etapa R. Se aisló una espuma bruta de color amarillo, 488 mg, 110 % (impura). LCMS 642 (M-1)

30 Etapa D:

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

- (2R)-4-[4-{4-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]-3-metilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida se convirtió en el producto del título siguiendo el procedimiento detallado para (2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(*cis*-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida en el Ejemplo 8, etapa F. El compuesto del título se aisló como un sólido de color tostado, 256,5 mg, 77,3 %. RMN ¹H (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).
- 35

Ejemplo 64(2R)-N-Hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(3-fenilazetidín-1-il)piridin-1(2H)-il]butanamida

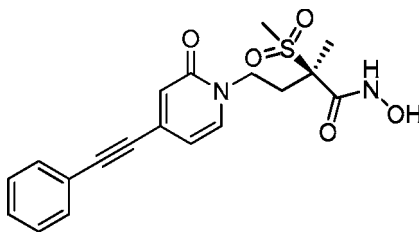
Etapa A:

5 (2R)-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-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, T6, que se puede producir como en la Preparación 2 B (309 mg, 0,620 mmol), 3-fenilazetidina (185 mg, 1,39 mmol), *tert*-butóxido de potasio (209 mg, 1,86 mmol), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (26 mg, 0,025 mmol) y \pm BINAP (23 mg, 0,037 mmol) se combinaron en un matraz, se pusieron a vacío y se abrieron a una atmósfera de nitrógeno. 1,2-Dimetoxietano desoxigenado (3,0 ml) y trietilamina (43 μ l, 0,310 mmol) se añadieron a lo anterior y la reacción se puso a vacío y se abrió al nitrógeno tres veces y a continuación se calentó a 80° C bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano y metanol y se evaporó a vacío sobre gel de sílice. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano-metanol (1 %-20 %) eluyó (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 un aceite de color amarillo (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

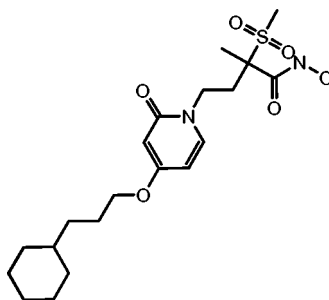
(2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(3-fenilazetidín-1-il)piridin-1(2H)-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida se convirtió en el producto del título siguiendo el procedimiento detallado para (2R)-N-hidroxi-4-[4-[(*cis*-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida en el Ejemplo 8, etapa F. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco, 55,0 mg, 34,8 %. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) 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)

Ejemplo 6525 (2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il]butanamidaEtapa A: (2R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

(2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, T6, que se puede producir como en la Preparación 2B (200 mg, 0,401 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y diisopropiltilamina (2 ml) a temperatura ambiente. La solución se desgasificó con nitrógeno durante un periodo de 5 minutos. Tetrakis paladio (23,3 mg, 0,020 mmol), yoduro de cobre (7,80 mg, 0,040 mmol), y fenilacetileno (49,1 mg, 0,481 mmol) se añadieron a la reacción. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se extrajo con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, y se evaporó a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, usando 50 % -100 % [acetato de etilo / hexano] como el gradiente de elución. Las fracciones diana se combinaron y se concentraron a vacío para dar un aceite viscoso incoloro que cristalizó en reposo. Rendimiento 107 mg, 57 %. MS (APCI) m/z 471,5 (M-H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-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 (br s, 1 H)

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

Una disolución acuosa de HCl 1,0 M (10 ml) se añadió lentamente a una disolución 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) en 1,4-dioxano (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 18 horas, la reacción se concentró hasta un volumen bajo y a continuación se redisolvió en metanol (20 ml) y se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillo claro. Rendimiento 71 mg, 81 %. MS (APCI) m/z 389,4 (M+H)⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 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. a., 1 H)

10 **Ejemplo 66**4-[4-(3-Ciclohexilpropoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamidaEtapa A: 4-(4-Hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil) butanoato de etilo

15 4-[4-(Benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (2,4 g, 5,9 mmol), que se había preparado por el mismo método descrito en el Ejemplo 51, etapa a, se disolvió en etanol (100 ml) y se enfrió en un baño de hielo/acetona. A esta disolución enfriada se añadió catalizador de Pearlman (2,0 g) y ciclohexeno (9,0 ml, 88,4 mmol) y se calentó a continuación a 85 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de celite (aproximadamente 5,04 cm). El celite se lavó con 100 ml más de acetato de etilo. A continuación, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se secó a vacío para dar un sólido de color gris claro. (1,75 g, 94 %). MS (LC/MS) m/z 318,1 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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

25 4-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo (285 mg, 0,898 mmol) se pesó en un vial de 20 ml con tapón de septo al que se había añadido THF (10 ml). A esto se añadió 3-ciclohexil-propanol (0,191 ml, 1,26 mmol), seguido de trifetilfosfina (330 mg, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 minutos y a continuación se añadió DIAD (0,248, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 72 horas a TA, a continuación se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). El producto se volvió a extraer con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en dioxano (6 ml) y etanol (6 ml). A lo anterior se añadió una disolución acuosa 2,0 M de LiOH (2,6 ml, 5,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA, a continuación se diluyó con 30 ml de agua y se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml) para eliminar restos de TPPO. La fase acuosa se ajustó a pH 2 con HCl 1 N (10 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x50ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (190 mg, 51 %). MS (LC/MS) m/z 414,1 (M+1) RMN ¹H (400 MHz, METANOL-D6) 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:

40 4-[4-(3-ciclohexilpropoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxil)butanamida

45 Ácido 4-[4-(3-ciclohexilpropoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico (190 mg, 0,451 mmol) y CDMT (95,6 mg, 0,539 mmol) se introdujeron en un matraz. El matraz se purgó con nitrógeno y se añadió 2-MeTHF (10 ml), seguido por NMM (64 μL, 0,581 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (64 mg, 0,539 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó durante 16 horas a TA. Se añadió agua (25 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (70 % heptano :30 % acetato de etilo hasta acetato de etilo al 100 %) para dar un sólido de color blanco (220 mg, 79 %). MS (LC/MS) m/z 511,1 (M-1) RMN ¹H (400 MHz,

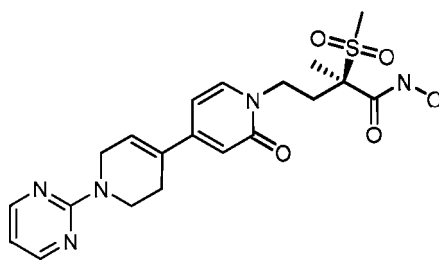
METANOL- d_4) δ ppm 0,93 (t, $J = 7,02$ Hz, 3 H) 1,12 - 1,42 (m, 9 H) 1,49 - 1,99 (m, 10 H) 2,25-2,43 (m, 1 H) 2,45 - 2,64 (m, 1 H) 3,12 (d, $J = 5,07$ Hz, 3 H) 3,51 - 3,68 (m, 2 H) 3,82-4,03 (m, 4H) 4,08-4,26 (m, 2 H) 5,0-5,14 (m, 1H) 5,94 (d, $J = 2,54$ Hz, 1 H) 6,07-6,21 (m, 1 H) 7,45-7,60 (m, 1 H).

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

- 5 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) se disolvió en dioxano (4 ml), DCM (4 ml) y agua (2 ml). A lo anterior se añadió una disolución de HCl 4 N en dioxano (1,0 ml, 4,29 mmol) y se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se concentró a vacío y se sometió a destilación azeótropa con IPA (2 x 5 ml) para dar un sólido de color blanco (100 mg, 54,4 %). MS (LC/MS) m/z 429,1 (M+1) RMN 1H (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)

Ejemplo 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)bu-tanamida



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

A un matraz que contenía 1-pirimidin-2-il-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il trifluorometanosulfonato (300 mg, 0,970 mmol) (se puede preparar de acuerdo con los procedimientos establecidos en PCT Int Appl 2006124897), bis(pinacolato)diboro (296 mg, 1,16 mmol), acetato de potasio (288 mg, 2,91 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (16 mg, 0,029 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) en diclorometano (71 mg, 0,097 mmol) se añadió 1,4-dioxano desoxigenado (5,0 ml). La reacción se puso a vacío y se abrió al nitrógeno tres veces y a continuación se calentó a 80° C bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La reacción se enfrió y se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice con heptano:acetato de etilo 6:1 para obtener 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]pirimidina como un sólido de color amarillo (210 mg, 75,4 %). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- 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'-tetrahydro-4,4'-bipiridin-1(2H)-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida

- 30 (2R)-4-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)butanamida, T6, que se puede producir como en la Preparación 2 B (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), se añadieron carbonato de potasio (430 mg, 3,11 mmol), y Pd EnCat™ (159 mg, 0,062 mmol) se combinaron en un matraz, se pusieron a vacío y se abrieron a una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 1,4-dioxano desoxigenado (4,0 ml) y agua (1,0) y la reacción se puso a vacío y se abrió al nitrógeno tres veces y a continuación se calentó a 80° C bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a vacío sobre gel de sílice. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano-metanol (1 % - 20 %) proporcionó (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 un aceite de color marrón (140 mg, 42,5 %). LCMS 530 (M-1).

40 Etapa 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) se convirtió en el producto del título siguiendo el procedimiento detallado para (2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(*cis*-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida en el Ejemplo 8, etapa F. El compuesto del título se aisló como un sólido de color crema (94,8 mg, 80,5 %). RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) 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. a., 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).

Ejemplos 68-A a 68-U

Los siguientes compuestos se pueden preparar siguiendo los procedimientos descritos en el presente documento. Los productos se derivan típicamente de un acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con desprotección opcional de un grupo protector del ácido hidroxámico final. Los métodos utilizados para describir la síntesis de precursores o compañeros de acoplamiento tales como ácidos o ésteres borónicos son conocidos de los expertos en la materia.

5

Tabla 3

Número ejemplo	NOMBRE IUPAC	Tiempo de retención	Masa ion ¹	Pureza	RMN
E68-A	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-[4-(2-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida		415	100	RMN ¹ H (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)		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d 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	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d 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,
E68-D	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-{2-oxo-4-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida	0,48	448	100	RMN ¹ H (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-(metilsulfonyl)butanamida	0,55	413	100	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d 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-(metilsulfonyl)butanamida	0,46	432	100	RMN ¹ H (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

(continuación)

Número ejemplo	NOMBRE IUPAC	Tiempo de retención	Masa ion ¹	Pureza	RMN
E68-G	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-[2-oxo-4-(4-propionilfenil)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,47	421	94	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 (s, 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
E68-H	(2R)-N-hidroxi-4-{4-[4-(<i>cis</i> -3-hidroxi-3-metilciclobutil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida	0,45	449	100	RMN ¹ H (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-(metilsulfonyl)-4-{2-oxo-4-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida	0,56	433	100	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 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-(metilsulfonyl)butanamida	0,52	446	100	RMN ¹ H (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-(metilsulfonyl)butanamida		369		RMN ¹ H (400 MHz, metanol- ³ / 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
E68-L	(2R)-4-(4-ciclohept-1-en-1-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida		383		RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,50 (s, 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

(continuación)

Número ejemplo	NOMBRE IUPAC	Tiempo de retención	Masa ion ¹	Pureza	RMN
E68-M	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-[(3-hidroxiciclobutil)metil]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida	0,43	449	100	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,19 (s, 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-(metilsulfonyl)butanamida	0,45	459	100	RMN ¹ H (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-tetrahidronaftalen-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida	0,36	435	100	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 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 -
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	RMN ¹ H (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	RMN ¹ H (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. a., 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	RMN ¹ H (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)

(continuación)

Número ejemplo	NOMBRE IUPAC	Tiempo de retención	Masa ion ¹	Pureza	RMN
E68-S	4-[4-(2-ciclopentiletoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida		401		RMN ¹ H (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
E68-T	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-[2-oxo-4-(2-feniletoxi)piridin-1(2H)-il]butanamida		409		RMN ¹ H (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 (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	RMN ¹ H (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, 11,95, 4,78 Hz, 1 H) 4,13 (td, 11,90, 5,07 Hz, 1 H) 6,70 (dd, J = 7,22, 2,15 Hz, 1 H) 6,79 (d, (2,15 Hz, 1
Nota al pie ¹ -Espectros de masas, véase el Método A que se describe en la Tabla 5 más adelante.					

Ejemplos biológicos

Para evaluar la actividad biológica de los compuestos se llevaron a cabo ensayos *in vitro* sobre compuestos seleccionados. Uno de los ensayos mide la capacidad de los compuestos para perturbar la síntesis del lipopolisacárido, LPS, que es un componente de la membrana exterior de las bacterias Gram-negativas. La perturbación de esta síntesis es letal para las bacterias. El ensayo determinó la capacidad del compuesto para inhibir LpxC₁ que es la primera enzima de la ruta biosintética de LPS (medida como CI₅₀). Además, se determinaron las concentraciones inhibitoras mínimas (CIM) para varias bacterias. Los protocolos específicos se describen a continuación:

10 A) Ensayo CI₅₀ de la enzima LpxC derivada de *P. aeruginosa* (marcada como CI₅₀ de la enzima PA LpxC):

La determinación de la CI₅₀ en el ensayo de la enzima LpxC se llevó a cabo de forma similar a la descrita por Malikzay y col en el póster de 2006, Screening LpxC (UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-GlcNAc deacetylase) using BioTrove RapidFire HTS MassSpectrometry (aNew Lead Discovery and Inflammation and Infectious Disease, cStructural Chemistry, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ 07033, (BioTrove, Inc. 12 Gill St., Suite 4000, Woburn, MA 01801). En resumen, La enzima LpxC de *Pseudomonas aeruginosa* (0,1 nM) purificada a partir de *E. coli* con sobreexpresión se incubaron a 25 °C en un volumen final de 50 µl que contiene UDP-3-O-(R-3-hidroxidecanoil)-N-acetilglucosamina 0,5 µM, 1 mg/ml de BSA, y tampón fosfato de sodio 50 mM, pH 8,0 en presencia y ausencia de compuesto inhibidor. Al final de la hora, se añadieron 5 µl de HCl 1 N para detener la reacción enzimática; las placas se centrifugaron, y a continuación se procesaron en el sistema de espectrometría de masas BioTrove Rapidfire HTMS. Se utilizó un control diferente de enzima para calcular los valores de CI₅₀ derivados de los valores de conversión porcentuales.

15 B) Determinaciones de las CIM

La actividad antibacteriana *in vitro* de los compuestos descritos en los Ejemplos se evaluó mediante ensayos de la concentración inhibitora mínima (CIM) según las directrices del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, anteriormente NCCLS). Véase: Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition. CLSI document M7-A7 [ISBN 1-56238-587-9]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006; también 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.

Se utilizaron las siguientes cepas de bacterias en estas determinaciones de las CIM:

- 5
- 1) *Pseudomonas aeruginosa* U1-18: tipo natural, marcada como PA-7 en las Tablas 4, y 5;
 - 2) *Acinetobacter baumannii* haemolyticus: Aislado clínico con resistencia multifármaco marcado como AB-3167 en las Tablas 4 y 5;
 - 3) *Escherichia coli* EC-1: VOGEL, muestra virulenta de ratón marcada como EC-1 en las Tablas 4 y 5;
 - 4) *Klebsiella pneumoniae*: Aislado resistente a ciprofloxacina, expresa beta-lactamasas de espectro ampliado (ESBL), aislado clínico, marcado como KP-3700 en las Tablas 4, y 5.

- 10
- La Tabla 4 siguiente muestra los resultados que se obtuvieron con los productos finales descritos en los Ejemplos 1-69U. Si una tabla concreta se deja en blanco, entonces los datos no están disponibles en el momento actual.

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

15

Tabla 4

Ejemplo	Nombre IUPAC	PA:CI50	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-{2-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)piridin-1(2H)-il]}butanamida	0,000037	64	1	2	4
4	4-[4-{3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propoxi}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}-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-(4-hidroxiciclohexil)oxi]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-[4-(cis-4-hidroxiciclohexil)metoxi]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-hidroxiciclohexil)metoxi]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-hidroxiciclohexil)metoxi]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-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]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)metoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)]butanamida	0,000106	>64,0	0,5	4	1
10-C	(2R)-4-[4-(3-cianopropoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)]butanamida	0,0000118	>64,0	0,5	2	1

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC	PA:CI50	AB-3167	EC-1	KP-3700	PA-7
10-D	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-[3-(hidroximetil)ciclobutil]metoxi]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-(4-hidroxi-4-metilpentil]oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		>64,0	0,5	8	2
10-F	N-hidroxi-4-[4-(4-[3-(hidroximetil)ciclobutil]oxi]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-(4-hidroxi-4-metilciclohexil]oxi]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)ciclobutil]oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000443	>64,0	1	8	2
10-1	(2R)-4-[4-(3-fluoro-4-[4-(4-hidroxi-4-metilciclohexil]oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000305	>64,0	0,5	8	2
10-J	N-hidroxi-4-[4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		>64,0	4	16	8
10-K	(2R)-4-[4-(3,4-dihidroxi-4-metilpentil]oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	>0,100	>64,0	8	64	8
10-L	(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-[cis-4-hidroxiciclohexil]metoxi]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-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)butanamida	0,000264	64	8	8	1
12	(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-hidroxi-3-metilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		>64,0	16	32	16
13	(2R)-4-[4-(2-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-(2,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000255	>64,0	0,5	1	0,5

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC	PA:C150	AB-3167	EC-1	KP-3700	PA-7
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-2-metil-4-[4-(4-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-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)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0003	>64,0	>64,0	2	1
19	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(2-metil)-H-indol-5-il]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000169	>64,0	1	4	2
20	(2R)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000132	>64,0	0,25	0,5	0,25
21	(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000085	32	0,125	0,25	0,25
22	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(2-metilpirimidin-4-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000432	>64,0	2	8	4
23	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(2,3,6-trifluorofenil)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000393	>64,0	2	64	2
24	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000336	>64,0	1	8	2
25	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000298	>64,0	1	2	2
26	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(5-metil)-2,4-oxadiazol-3-il]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida	0,037				
27	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000256	>64,0	16	32	4
28	(2R)-4-[4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000364	>64,0	0,25	1	0,5

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC	PA:Cl50	AB-3167	EC-1	KP-3700	PA-7
29	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	<0,00100	>64,0	0,5	2	4
30	N-hidroxi-4-[4-[4-(3-hidroxiopropoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000152	>64,0	2	16	4
31	N-hidroxi-4-[4-[4-(3-hidroxiopropil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000267	>64,0	8	16	4
32	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[2-(3-hidroxiciclobutil)etoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000118	>64,0	0,25	1	1
33	4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000625	>64,0	1	4	2
34	N-hidroxi-4-[4-(6-metoxi-2-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000094	8	<0,0600	0,5	1
35	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-piridin-4-ilfenil)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-ilpiridin-1(2H)-il)butanamida	0,000912	>64,0	4	8	8
37	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-[4-(2-piridin-4-iletoxi)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000055	>64,0	0,5	2	4
38	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000233	>64,0	0,06	0,125	0,5
39	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000142	>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	0,0000569	>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

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC	PA:CI50	AB-3167	EC-1	KP-3700	PA-7
45	(2R)-4-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000112	>64,0	0,25	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-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000352	>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
51	4-[4-(benciloxi)-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-ciclohexil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		>64,0	16	64	8
54	2-etil-N-hidroxi-2-(metilsulfonil)-4-(2-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-(5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000455	>64,0	4	4	1
57	2-(etilsulfonil)-N-hidroxi-2-metil-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)butanamida		16	8	16	64
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-(metilsulfonil)butanamida	0,000125	>64,0	0,03	0,25	0,5
59	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]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-[difluoro(<i>trans</i> -4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000838	32	0,125	1	1

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC	PA-C150	AB-3167	EC-1	KP-3700	PA-7
61	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[4-(4-hidroxi)metil]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-metoxietanimido]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		>64,0	0,5	2	4
63	N-hidroxi-4-[4-[4-[3-(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-fenilazetidín-1-il)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,00078	>64,0	8	16	8
65	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(feniletinil)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000239	64	0,125	0,25	0,5
66	4-[4-(3-ciclohexilpropoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0035	2	1	4	8
67	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-1'-pirimidin-2-il-1',2',3',6'-tetrahidro-4,4'-bipiridin-1(2H)-il)butanamida	0,00301	>64,0	8	16	8
68-A	(2R)-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	(2R)-4-[4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000886	>64,0	0,5	2	0,5
68-C	(2R)-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	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000176	>64,0	0,06	0,125	0,5
68-E	(2R)-4-[4-(2-cloro-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000433	64	0,25	0,5	0,5
68-F	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-isoxazol-3-ilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000118	>64,0	0,25	0,5	0,5
68-G	(2R)-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	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[4-(cis-3-hidroxi-3-meticiclobutil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000205	>64,0	2	8	1

(continuación)

Ejemplo	Nombre IUPAC	PA:CI50	AB-3167	EC-1	KP-3700	PA-7
68-1	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(trifluorometil)fenil]piridina-1(2H)-il]}butanamida	0,0000256	>64,0	1	4	1
68-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	0,000298	>64,0	0,125	0,125	1
68-K	(2R)-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	(2R)-4-(4-ciclohept-1-en-1-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		>64,0	2	8	1
68-M	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(3-hidroxiciclobutil)metil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000856	>64,0	0,5	4	2
68-N	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{6-[(1S)-1-hidroxietil]-2-naftil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000824	>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
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-hidroxietil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)}butanamida		>64,0	64	>64,0	16
68-R	N-hidroxi-2-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-ciclopentiletoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00894	64	16	64	32
68-T	(2R)-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-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

Ejemplos 69 a 488

5 Los siguientes compuestos se pueden preparar siguiendo los procedimientos generales detallados en los ejemplos 1-68 anteriores. Los productos se derivan típicamente de un acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con desprotección opcional de un grupo protector del ácido hidroxámico final. Los métodos utilizados para describir la síntesis de precursores o compañeros de acoplamiento tales como ácidos o ésteres borónicos son conocidos de los expertos en la materia.

10 En la Tabla 5 siguiente, la columna 2 proporciona el nombre IUPAC, las columnas 3-7 proporcionan los datos biológicos *in vitro* generados de la misma forma que en la Tabla 4, las columnas 8 y 10 proporcionan los tiempos de retención y los espectros de masas generados mediante LCMS, usando cualquiera del método A o B descritos a continuación. En la actualidad no se dispone de datos para la totalidad de los compuestos, como se indica por las celdas en blanco de la Tabla 5.

Los tiempos de retención LCMS (LCMS-RT) notificados en la columna se generaron de la siguiente forma:

1) Ácido marcado como "a" en la columna 9

Gradientes:

15 0,05 % TFA 95_5 a 5_95 agua_ACN
Caudal: 1,3 ml/min
Dimensiones de la columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7µm 2,1x30 mm.
Tiempo de análisis: 1,1 minutos

2) Básico - marcado como "b" en la columna 9

20 **Gradientes:**

Disolvente A: NH₄OH al 0,06% (en agua)
 Disolvente B: NH₄OH al 0,06% (en acetonitrilo)

Tiempo (min)	A %	B %
0	95	5
0,4	95	5
3,2	5	95
3,5	5	95
4,0	95	5

Caudal: 2 ml/min

25 **Dimensiones de la columna:** No disponible actualmente
Tiempo de análisis: 4 minutos

Tabla 5

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
69	4-{4-[4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil) fenil]-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-hidroxifenil)-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]}butanamida	0,000699	>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-{2-oxo-4-[4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)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-hidroxietoxi) fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000599	>64,0	16	64	32	0,29	a	443,1
77	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenil]piridin-1(2H)-il]}butanamida	0,0033	>64,0	64	>64,0	64			
78	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]piridin-1(2H)-il]}butanamida	0,00416	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0			
79	N-hidroxi-4-[4-(1H-indol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000241	>64,0	4	8	4			
80	N-hidroxi-4-[4-{4-[(1E)-N-hidroxietanimidol]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0004	>64,0	8	16	32	0,31	a	422,1

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
81	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-[4-(3-tiomorfolin-4-il)propoxi]fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000572	>64,0	2	4	4	0,28	a	524,2
82	4-[4-{4-[3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)propoxi]fenil}-2-oxopiridin-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-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]fenil}-2-oxopiridin-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-hidroxiacetidín-1-il)propoxi]fenil}-2-oxopiridin-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)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000468	>64,0	16	64	16	0,29	a	443,1
86	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-[4-{3-(3-oxopiperazin-1-il)propoxi]fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,00118	>64,0	16	>64,0	32	0,24	a	521,2
87	N-hidroxi-2-metil-4-[4-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00319	>64,0	64	>64,0	32			
88	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-[4-(3-piridin-3-il)propoxi]fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000141	>64,0	0,25	2	2			
89	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-[4-(3-piridin-4-il)propoxi]fenil]piridin-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			

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
91	N-hidroxi-4-[4-(1H-indol-2-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-[2-oxo-4-[4-[3-(1H-1,2,4-triazol-4-il)propoxi]fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000689	>64,0	8	32	16	0,3	a	490,1
93	4-[4-[4-[3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)propoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000218	>64,0	1	4	8	0,27	a	528,1
94	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-(2-morfolin-4-iletoksi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida	0,000768	>64,0	2	16	4			
95	N-hidroxi-4-[4-[4-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000237	>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)propoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000281	>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	0,000153	>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]-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00492	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,28	a	458

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
103	N-etil-3-fluoro-5-([4-(hidroxiamino)-3-m etil-3-(m etilsulfoni)-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
104	N-hidroxi-2-m etil-4-[4-(1-m etil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-2-(m etilsulfoni)butanamida	0,0111	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,22	a	445,1
105	4-[4-(5-cloro-2-etoxifenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfoni)butanamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,43	a	443
106	4-[4-(4-(dim etilamino)sulfonilfenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfoni)butanamida	0,00297	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,32	a	472,1
107	N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfoni)-4-[2-oxo-4-(3-tienil)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,0023	>64,0	32	64	16	0,33	a	371
108	4-[4-(5-amino-2-m etilfenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfoni)butanamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,22	a	394
109	N-hidroxi-4-(4-isoquinolin-4-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-m etil-2-(m etilsulfoni)butanamida	0,00733	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,22	a	416,1
110	4-[4-(3-aminofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfoni)butanamida	0,0111	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,2	a	380
111	N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfoni)-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-m etilfenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfoni)butanamida	0,000679	>64,0	4	16	4	0,39	a	397,1
113	4-[1-[4-(hidroxiamino)-3-m etil-3-(m etilsulfoni)-4-oxobutil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]-3- m etilbenzamida	0,0211	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,24	a	422,1
114	4-[4-(3-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfoni)butanamida	0,000589	>64,0	2	8	4	0,39	a	399,1

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
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-hidroxifenil)-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-furil)-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	0,38	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
124	N-hidroxi-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-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-quinolin-3-ilpiridin-1(2H)-il)butanamida	0,00196	>64,0	16	64	32	0,26	a	416,1
126	N,N-dietil-4-[[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]benzamida	0,00562	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,34	a	464,1

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA: CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
127	4-[4-(3-acetilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00312	>64,0	16	64	32	0,32	a	407,1
128	4-[4-(7-clorofenol[3,2-b]piridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00203	>64,0	32	64	64	0,36	a	455,9
129	4-[4-(4-cianometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000695	>64,0	2	16	32	0,31	a	404,1
130	N-hidroxi-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-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[2-(2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-1(2H)-il]}butanamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,39	a	463
132	4-[4-(2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0451	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,31	a	390,1
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	8	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-(trifluorometoxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0682	>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

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:Cl50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
139	N-hidroxi-4-[4-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-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
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-[4-(4-hidroxi-amino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]-N-isopropilbenzamidamida	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-ciano-2-tienil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-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

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
151	4-[4-(3-fluoro-4-m etilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfonil)butanamida	0,000253	>64,0	2	4	2	0,52	a	397,1
152	N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(1-propil-1H-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-m etilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfonil)butanamida	0,000617	>64,0	32	64	8	0,39	a	397
154	N-tert-butil-1-[4-(hidroxiamino)-3-m etil-3-(m etilsulfonil)-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-m etil-2-(m etilsulfonil)butanamida	0,000322	>64,0	4	8	0,5	0,39	a	417,1
156	N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(4-fenoxifenil)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000481	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-m etil-2-(m etilsulfonil)butanamida	0,00035	>64,0	4	8	2	0,38	a	417
158	N-hidroxi-2-m etil-4-[4-(5-m etil-2-furil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(m etilsulfonil)butanamida	0,0591	>64,0	64	>64,0	64		a	
159	4-[4-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfonil)butanamida	0,000291	>64,0	2	8	2	0,35	a	383,1
160	4-[4-(5-(dimetilamino)sulfonil]-2-m etilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfonil)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)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfonil)butanamida	0,00113	>64,0	8	32	8	0,37	a	425,1
162	N-hidroxi-2-m etil-4-[4-(2-m etil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(m etilsulfonil)butanamida	0,0326	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,28	a	434,1

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA: CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
163	4-[4-(2,3-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000992	>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)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00122	>64,0	8	32	32	0,35	a	407
165	4-[4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-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)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00117	>64,0	16	32	8	0,37	a	413
167	4-[4-(5-acetil-2-tienil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000891	>64,0	16	32	16	0,31	a	412,9
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-cianofenil)-2-oxo piridin-1(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-2-metil-4-[4-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(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

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:C150	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
175	4-[4-(2-furil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,0066	>64,0	64	>64,0	16	0,3	a	355
176	N-hidroxi-4-[4-(1H-indol-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,000709	>64,0	8	16	4	0,36	a	404
177	N-etil-2-fluoro-4-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfoni)-4-oxobutil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida	0,00201	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,3	a	454
178	N-hidroxi-2-metil-4-[4-(3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfoni)butanamida	0,000473	>64,0	4	8	2	0,39	a	379,1
179	N-hidroxi-2-metil-4-[4-(2-metil)-oxo-2,3-dihidro-1H-isindol-5-il]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfoni)butanamida	0,00418	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,26	a	434
180	4-[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,000481	>64,0	2	8	8	0,36	a	413,1
181	4-[6-(ciclohexilmetoxi)-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)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(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,0142	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,3	a	396
183	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)-4-[2-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-(metilsulfoni)butanamida	0,000223	>64,0	0,5	2	2	0,39	a	427
185	4-(6-etoxi-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)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-(metilsulfoni)butanamida	0,000173	>64,0	2	4	2	0,47	a	401,1

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:C150	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
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	422,1
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	379,1
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-clano-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	0,0565	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,36	a	425,1
196	4-[4-(2,5-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-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-clanofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000456	>64,0	16	32	8	0,32	a	390

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
199	4-[4-(4-butilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,0000867	32	0,125	0,5	2	0,5	a	421
200	N-hidroxi-4-(6-metoxi-2-metil-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfoni)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-(metilsulfoni)butanamida	0,00612	>64,0	32	64	16	0,38	a	379,1
201	3-fluoro-5-[1-[4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfoni)-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-2-metil-4-[4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfoni)butanamida	0,0304	>64,0	64	>64,0	>64,0	0,36	a	445
204	4-[4-(2-cloro-5-hidroxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,0168	>64,0	64	>64,0	>64,0	0,33	a	415
205	4-(2-etoxi-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1'(2H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,34	a	410
206	N-hidroxi-4-[4-(3-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfoni)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-(metilsulfoni)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-(metilsulfoni)butanamida	0,00148	>64,0	32	64	16	0,37	a	413
209	N-hidroxi-2-metil-4-(2'-metil-2-oxo-4,4'-bipiridin-1(2H)-il)-2-(metilsulfoni)butanamida	0,00428	>64,0	64	>64,0	32	0,16	a	380
210	N-hidroxi-4-[4-(3-hidroxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,00151	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,29	a	381,1

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
211	N-tert-butil-2-fluoro-5-[[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-trim etoxifenil)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-hidroxifenil)-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
215	N-hidroxi-4-(4-isoquinolin-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-(3,5-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-[2-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-(2-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(2H)-il)butanamida	0,0599	>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	0,38	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

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
223	4-{4-[3-fluoro-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,000651	>64,0	4	32	8	0,26	a	526,2
224	N-hidroxi-4-{4-[4-(2-hidroxiopropil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,00122	>64,0	32	64	8	0,31	a	423,1
225	4-{4-[2-cloro-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)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-(metilsulfoni)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-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,00616	>64,0	64	>64,0	64	0,26	a	538,1
228	N-hidroxi-2-metil-4-{4-[2-metil-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-(metilsulfoni)butanamida	0,000756	>64,0	8	32	16	0,27	a	522,1
229	N-hidroxi-4-[4-{4-[5-hidroxi(2-oxo)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,00021	>64,0	0,25	2	2	0,34	a	467,1
230	4-{4-(4-(aminosulfoni)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,00897	>64,0	64	>64,0	>64,0	0,24	a	444
231	N-hidroxi-4-{4-[3-(2-hidroxiopropil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,0102	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,32	a	423,1
232	4-{4-[2-cloro-4-(2-hidroxi(2-oxo)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,000339	>64,0	16	32	16	0,3	a	459
233	N-hidroxi-4-{4-[4-(2-hidroxi(2-oxo)-5-dimetilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,0361	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,32	a	453,1

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:Cl50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
234	4-{4-[2,3-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(m-etilsulfonil)butanamida	0,00141	>64,0	64	64	32	0,34	a	493
235	N-hidroxi-4-[4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3-m-etilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(m-etilsulfonil)butanamida	0,000618	>64,0	8	32	8	0,31	a	439,1
236	4-{4-[3-cloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(m-etilsulfonil)butanamida	0,000902	>64,0	32	64	16	0,31	a	459
237	N-hidroxi-4-[4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-2-m-etilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(m-etilsulfonil)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-(m-etilsulfonil)butanamida	0,000195	>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-(m-etilsulfonil)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-(m-etilsulfonil)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-(m-etilsulfonil)butanamida		>64,0	2	8	2			
242	N-hidroxi-4-[4-[4-(4-hidroxi-butoxi)-3-m-etoxifenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(m-etilsulfonil)butanamida	0,00132	>64,0	32	>64,0	64	0,31	a	483,1
243	N-hidroxi-4-[4-[4-(4-hidroxi-butoxi)-2-m-etilfenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(m-etilsulfonil)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-(m-etilsulfonil)butanamida	0,00394	>64,0	32	64	>64,0	0,32	a	493
245	N-hidroxi-4-[4-[4-(4-hidroxi-butoxi)-2-m-etoxifenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(m-etilsulfonil)butanamida		>64,0	64	>64,0	64			

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:Cl50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
246	4-{4-[3-cloro-4-(3-hidroxi)propoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000842	>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	0,000416	>64,0	4	16	8	0,31	a	457,1
248	N-hidroxi-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-(3-hidroxi)propoxi]-3-metoxifenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00432	>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	0,0000867	>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
252	N-hidroxi-4-[4-(3-hidroxi)propoxi]-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-(3-hidroxi)propoxi]-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-(2-oxo-4-quinolin-6-il)piridin-1(2H)-il)butanamida		>64,0	4	8	4			
255	N-hidroxi-4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil]-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-2-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

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:C150	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
257	4-[4-(2,3-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-isoquinolin-6-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000244	>64,0	4	8	4	0,22	a	416,1
261	N-hidroxi-4-(4-isoquinolin-7-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000497	>64,0	8	16	4	0,22	a	416,1
262	N-hidroxi-4-[4-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0117	>64,0	64	>64,0	>64,0	0,34	a	437,1
263	N-hidroxi-4-[4-[3-(2-hidroxi-1H-indol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0211	>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-1H-indol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000386	>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-1H-indol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000418	>64,0	2	16	8	0,33	a	462,2
268	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000143	>64,0	1	4	2	0,3	a	472,1

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA: Cl50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
269	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{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-{2-oxo-4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida	0,000115	>64,0	1	2	2	0,33	a	472,1
271	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(2-piridin-3-iletotoxi)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida	0,000305	>64,0	0,25	1	2	0,32	a	486,1
272	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(2-piridin-2-iletotoxi)fenil]piridin-1(2H)-il}butanamida	0,000246	>64,0	0,5	2	2	0,31	a	486,1
273	N-hidroxi-4-{4-[6-(2-hidroxietoxi)-2-naftil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000429	>64,0	0,5	4	4	0,42	a	475,2
274	N-hidroxi-4-{4-[6-(3-hidroxiopropoxi)-2-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-hidroxi-4-[4-(1H-indazol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000802					0,32	a	405
276	4-[4-[4-(4-aminosulfonil)butoxi]-2-clorofenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000925	>64,0	16	32	32	0,42	a	550,1
277	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-(5-morfolin-4-ipentil)oxi]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	0,000533	>64,0	2	32	16	0,41	a	520,1
279	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[4-(4-hidroxibutoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000616	>64,0	0,5	4	1	0,41	a	453,2
280	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[4-(5-hidroxipentil)oxi]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

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
281	4-[6-(4-fluorofenil)-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1-(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000824	>64,0	0,5	4	8	0,46	a	460,1
282	4-[4-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-oxopiridin-1-(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-2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1-(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	0,00892	>64,0	32	64	64	0,47	a	379,1
285	(2R)-N-hidroxi-4-(6-metoxi-2'-oxo-3,4'-bipiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000382	>64,0	4	8	4	0,37	a	396,1
286	N-hidroxi-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-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000197	>64,0	0,5	4	4	0,4	a	458,1
288	N-hidroxi-4-[4-(7-metoxi-2-naftil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000175	64	0,125	32	4	0,55	a	445,1
289	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-[2-metil-4-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxi]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)propoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-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)propoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000552	>64,0	16	1	16	0,41	a	524,1

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:C150	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
292	4-[4-(2,3-dicloro-4-[3-(1H,1,2,4-triazol-5-yl)propoxifenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000193	>64,0	8	32	16	0,45	a	558,1
293	N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-(3-metil-4-[3-(1H,1,2,4-triazol-5-yl)propoxifenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida	0,000311	64	4	64	16	0,41	a	504,2
294	N-hidroxi-2-(metilsulfonil)-2-[2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)etil]pentanamida	0,055	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,52	a	393,1
295	4-[4-(2-fluoro-4-piridin-3-ifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000133	>64,0	1	2	8	0,31	a	460,1
296	N-hidroxi-4-[4-(1H-indol-3-yl)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00207	>64,0	64	>64,0	64	0,41	a	404
297	4-[4-(3-fluoro-4-piridin-3-ifenil)-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-ifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000733	>64,0	0,5	4	4	0,29	a	460
299	N-hidroxi-4-[4-(7-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-yl)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000599	>64,0	4	16	8	0,26	a	430,1
301	N-hidroxi-2-metil-4-[4-(3-metilquinolin-6-yl)-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-yl)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00225	>64,0	64	>64,0	16	0,26	a	430

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:C150	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
303	(2R)-4-[4-[2,3-dicloro-4-[2-(4-hidroxipiperidin-1- il)etoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2- metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,000809	>64,0	32	>64,0	16	0,34	a	576
304	(2R)-4-[4-[2,3-dicloro-4-(2-m orfolin-4-iletoksi)fenil]-2-oxopiridin- 1(2H)-il]-N-hidroxi-2- metil-2-(metil sulfoni)butanamida	0,000397	>64,0	4	32	16	0,35	a	562
305	N-hidroxi-2-m etil-4-[4-(2-m etilquinolin-7-il)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-2-(m etil sulfoni)butanamida	0,00768	>64,0	16	64	>64,0	0,27	a	430,1
306	4-[4-(7-fluoroisquinolin-6-il)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etil sulfoni)butanamida	0,000323	>64,0	8	4	4	0,3	a	434,1
307	4-[4-[2-fluoro-3-(3-hidroxi)propoxi]fenil]-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etil sulfoni)butanamida	0,000482	>64,0	16	32	16	0,39	a	457,1
308	N-hidroxi-2-m etil-4-[4-(3-m etilquinolin-7-il)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-2-(m etil sulfoni)butanamida	0,000465	>64,0	2	4	4	0,32	a	430,1
309	N-hidroxi-4-[4-[6-(hidroxim etil)-2-naftil]-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-2-m etil-2-(m etil sulfoni)butanamida	0,000294	>64,0	1	4	4	0,41	a	445,1
310	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[4-(6-m etoxipiridin-3- il)fenil]-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-2-m etil-2-(m etil sulfoni)butanamida	0,0000406	>16,0	0,125	0,5	0,5	0,51	a	472,2
311	(2 R)-4-[4-[4-(1-glicolil)piperidin-4- il)m etoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2- m etil-2-(m etil sulfoni)butanamida	0,000149	>64,0	1	8	4	0,42	a	536,2
312	(2 R)-4-[4-[4-[2-(1-glicolil) piperidin-4- il)etoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2- m etil-2-(m etil sulfoni)butanamida	0,0000768	64	0,5	4	4	0,45	a	550,2
313	(2 R)-4-[4-[4-[3-(1-glicolil)piperidin-4- il)propoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2- (m etil sulfoni)butanamida	0,000239	64	0,5	2	4	0,48	a	564,2

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
314	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[6-(2-hidroxietoxi)-2-naftil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000109	>64,0	0,5	2	1	0,43	a	475,2
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)metoxifenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000747	>64,0	0,25	2	1	0,46	a	511,2
319	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-[(4-hidroxibutil)iofenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-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-(2,4-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	0,0000948	>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	0,0000758	>64,0	0,25	1	2	0,47	a	485,2
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

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
326	(2R)-4-[4-(2-fluoro-4-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,000154	>64,0	0,5	2	4	0,48	a	511,2
327	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)-4-[2-oxo-4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,00257	>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-(metilsulfoni)butanamida	0,0000841	>64,0	1	2	1	0,49	a	446,1
329	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,000831	>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-(metilsulfoni)butanamida	0,000541	>64,0	0,5	8	4	0,46	a	437,1
331	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)-4-[2-oxo-6-(trifluorometil)-3,4'-bipiridin-1'(2H)-il]butanamida	0,00629	>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-(metilsulfoni)butanamida	0,0000755	>64,0	64	0,5	0,5	0,5	a	409,1
333	(2R)-4-[4-(4-cianometoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,000307	>64,0	16	64	8	0,42	a	420,1
334	(2R)-4-[4-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,0000985	>64,0	8	4	1	0,49	a	429,1
335	(2R)-4-[4-(3,5-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,000502	>64,0	1	8	2	0,48	a	401,1
336	(2R)-4-[4-(3,5-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)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-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,00221	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0	0,32	a	482,2

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
338	(2R)-4-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfoni)butanamida	0,0000528	>64,0	0,5	2	0,5	0,49	a	431,1
339	(2R)-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfoni)-4-[2-oxo-4-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000378	>64,0	4	16	4	0,39	a	419,1
340	(2R)-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfoni)-4-[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida	0,0000898	>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-m etil-2-(m etilsulfoni)butanamida	0,000431	>64,0	4	4	2	0,48	a	399,1
342	(2R)-4-[4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfoni)butanamida	>0,100	>64,0	0,5	0,5	0,5	0,5	a	429,1
343	(2R)-4-[4-(2-ciano-2-metilpropil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfoni)butanamida	0,000602	>64,0	8	16	2	0,51	a	446,2
344	(2R)-4-[4-(3-fluoro-4-(3-hidroxiopropil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfoni)butanamida	0,000272	>64,0	4	8	2	0,41	a	441,2
345	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-m etoxi-2-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-m etil-2-(m etilsulfoni)butanamida	0,000733	>64,0	4	8	4	0,48	a	409,1
346	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-m etoxi-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-m etil-2-(m etilsulfoni)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-m etil-2-(m etilsulfoni)butanamida	0,000222	>64,0	64	64	4	0,42	a	418,1
348	(2R)-4-[4-(3-fluoro-4-(<i>cis</i> -4-hidroxiciclohexil)m etoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etilsulfoni)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-m etil-2-(m etilsulfoni)butanamida	0,000304	>64,0	0,5	16	4	0,47	a	511,2

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:Cl50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
350	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil)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)-N-hidroxi-4-[4-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000572	>64,0	16	64	16	0,42	a	435,2
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	0,0000764	>64,0	0,25	1	0,5	0,57	a	467,1
355	(2R)-4-[4-(4-(cianometil)io)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)io)-2-metilfenil]-2-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)io)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000515	>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
259	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[6-(1-hidroxi-1-metil)-2-naftil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00199	>64,0	2	32	16	0,48	a	473,2
360	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[6-[(1S)-1-hidroxi]etil]-2-naftil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000394	>64,0	0,5	2	1	0,45	a	459,2
361	(2R)-4-[4-(4-etoxi-2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000502	>64,0	0,5	2	2	0,54	a	427,1

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
362	(2R)-4-{4-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0005553	>64,0	16	32	4	0,5	a	432,2
363	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00824	>64,0	32	>64,0	64	0,28	a	445,2
364	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(1,2,3-triazol-1-il)fenil]piridin-1(2H)-il]}butanamida	0,000394	>64,0	16	64	16	0,38	a	432,1
365	(2R)-4-[4-(4-[(4R)-4,5-dihidroxipentil]oxi)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-dihidroxibutoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000566	>64,0	16	>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	0,00715	>64,0	8	>64,0	>64,0	0,29	a	431,1
368	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(2-metil)-H-imidazol-il]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000343	>64,0	>64,0	>64,0	16	0,29	a	445,2
369	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-{4-[4-(3-metil)-H-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-3-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000595	>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-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000916	>64,0	0,06	0,125	2			

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:Cl50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
373	(2R)-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	0,0000899	>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	0,0000573	16	0,25	0,5	1	0,34	a	442,1
375	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-(4-metilpirimidin-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000753	>64,0	0,5	2	4	0,48	a	457,2
376	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida		>64,0	0,5	2	2			
377	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida	0,0004	32	8	32	8	0,41	a	446,1
378	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-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
379	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-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
380	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-isotiazol-4-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00022	>64,0	0,5	4	1	0,49	a	448,1
381	(2R)-N-hidroxi-4-[4-[6-(4-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-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
382	(2R)-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
383	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-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

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
384	(2R)-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
385	(2R)-4-[4-(2-etoxiquinolin-6-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000468	4	0,06	0,5	0,5	0,55	a	460,2
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-(4-(5-metoxipirimidin-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0000131	>64,0	0,06	0,5	0,5	0,49	a	473,1
388	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-(1H-imidazo-1-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	>0,00533	>64,0	16	>64,0	16	0,28	a	431,1
389	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(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-2-(metilsulfonil)-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	0,00587	>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
395	(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

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA-CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
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	0,58	a	413,1
397	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-metoxifenil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000125	64	0,25	0,5	1	0,51	a	409,1
398	(2R)-4-[4-(4-cianofenil)-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-2-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-[2-oxo-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-(1-oxido-2H-1,2,3-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-[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-(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
404	(2R)-4-[4-(2-etoxipirimidin-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-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-2-(metilsulfonil)-4-[4-(1,3-tiazol-4-il)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000194	>64,0	0,125	0,25	1	0,47	a	448,1
406	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-[4-(1,3-tiazol-5-il)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	0,000153	>64,0	0,25	1	0,5	0,44	a	448,1
407	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-hidroxi-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00263	64	16	64	32	0,41	a	448,1

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
408	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,000657	>64,0	8	16	8	0,39	a	462,1
409	(2R)-4-[4-{4-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,000196	>64,0	0,5	2	2	0,45	a	486,2
410	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-(2-metoxipiridin-5-il)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,00015	>64,0	0,5	2	1	0,45	a	473,2
411	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-isoxazol-5-ilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfoni)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)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,00127	>64,0	8	16	4	0,47	a	422,1
413	(2R)-4-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)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-(metilsulfoni)butanamida	0,00192	>64,0	2	4	8	0,58	a	447,1
415	(2R)-4-[4-(4-(6-cianopiridin-3-il)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida		>64,0	1	4	2			
416	(2R)-4-[4-(4,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	0,00194	>64,0	64	>64,0	32	0,42	a	460,2
417	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)-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'(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfoni)butanamida	>0,100	>64,0	>64,0	>64,0	64	0,21	a	396,1
419	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfoni)-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

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:Cl50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
420	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[1'-(5-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
421	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-{2-oxo-4-[4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]piridin-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)oxi]fenil]piridin-1(2H)-il]}butanamida	<0,00100					0,55	a	501,2
426	(2R)-4-[4-(2-cianofenoxi)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-(3-cianopiridin-2-il)oxi]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-cloropiridin-2-il)oxi]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
430	(2R)-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-(3-ciano-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

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
432	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-{4-[(4-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida	<0,00100					0,51	a	472,2
433	(2R)-4-[4-{4-(6,7-dihidro-5H-clopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida						0,47	a	499,2
434	(2R)-4-[4-{4-[(5-cloropirimidin-2-il)oxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	<0,00100					0,51	a	493,1
435	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-{4-[(3-metilpirazin-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-{2-oxo-4-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida	Sin datos resumidos	>64,0	0,5	1	2	0,54	a	458,1
437	(2R)-4-[4-{4-(furo[3,2-c]piridin-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
438	(2R)-4-[4-{4-(3-ciano-6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000998	>64,0	4	16	8	0,54	a	497,1
439	(2R)-N-hidroxi-4-[4-{4-[(1-isopropylMH-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-{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-{4-[(3-ciano-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-{4-[(2-cianopiridin-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

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
443	(2R)-N-hidroxi-2-metil-4-[4-[4-[(5-metilpirimidin-2-il)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida	<0,00316					0,45	a	473,1
444	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-[4-(quinolin-4-iloxi)fenil]piridin-1(2H)-il]]butanamida	0,000259	>64,0	0,125	1	2		a	
445	(2R)-4-[4-[4-(1,3-benzotiazol-2-iloxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000245	>64,0	0,25	2	4		a	
446	(2R)-4-[4-[4-[(3-ciano-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-[4-[(2-metilpiridin-4-il)oxi]fenil]-2-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-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000208					0,46	a	477,1
449	(2R)-4-[4-[4-[(4,6-dim etil pirimidin-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-iloxi)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-2-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-2-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
454	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(4-isoxazol-4-ilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,00332	>64,0	2	16	4	0,45	a	432,1

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:C150	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
455	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[4-(4-metil-2H-1,2,3-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	1	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(2H)-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-(tetrahidroturan-2-ilmetoxi)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida		>64,0	0,5	1	1			
463	dihidrogenofosfato de <i>trans</i> -4-[(4-[[3-(3R)-4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]fenoxi)metil]ciclohexilo								
464	(2R)-4-[4-(4-butilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,000166	8	0,03	0,25	1	0,67	a	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	a	407,2
466	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(3-isopropilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida		64	2	16	4			

(continuación)

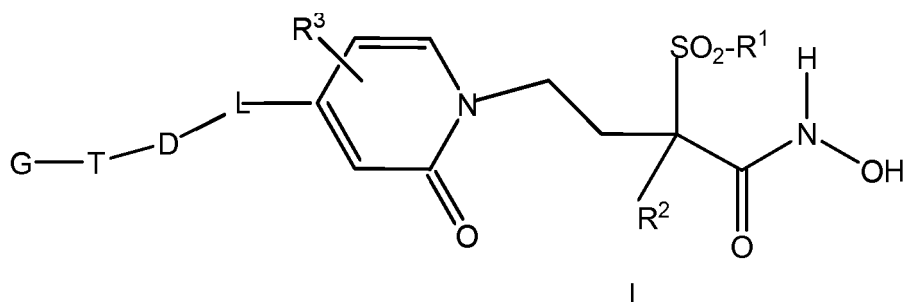
Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
467	(2R)-4-[4-(4-ciano-3-m etilfenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etil sulfoni)butanamida	0,0000999	>64,0	4	8	2			
468	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(3-m etoxi-2-m etilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-m etil-2-(m etil sulfoni)butanamida		>64,0	2	4	2			
469	(2R)-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etil sulfoni)-4-[2-oxo-4-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)piridin-1(2H)-il]butanamida	0,0205							
470	(2R)-N-hidroxi-4-[4-(3-(2-m etoxietil)fenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-2-m etil-2-(m etil sulfoni)butanamida	0,0016	>64,0	16	32	32			
471	(2R)-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etil sulfoni)-4-[2-oxo-4-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-1 (2H)-il]butanamida	0,00323							
472	(2R)-4-[4-(4-ciano-2-m etilfenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etil sulfoni)butanamida		>64,0	32	64	8			
473	(2R)-4-[4-(3-aminoisquinolin-7-il)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etil sulfoni)butanamida		>64,0	16	64	16			
474	(2R)-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etil sulfoni)-4-[2-oxo-4-(2-fenil,3-oxazol-5-il)piridin-1 (2H)-il]butanamida	0,00895	>64,0	64	>64,0	64			
475	(2R)-4-[4-(3-(1-cianoetil)io)fenil]-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etil sulfoni)butanamida		>64,0	8	32	8			
476	(2R)-4-[4-(3-ciano-4-m etilfenil)-2-oxopiridin-1 (2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etil sulfoni)butanamida	0,000932	>64,0	16	64	8			
477	(2-fluoro-5-m etoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-m etil-2-(m etil sulfoni)butanamida	0,00192	>64,0	64	>64,0	32			
478	3-(4-(1-[(3R)-4(hidroxi-amino)-3-m etil-3-(m etil sulfoni)-4-oxobutil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)propanoato de metilo	0,000129	>64,0	2	4	1			

(continuación)

Número Ejemplo	NOMBRE IUPAC	PA:CI50	AB-3167:	EC-1	KP-3700	PA-7	Tiempo de retención	Procedimiento	MASS
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	0,00202	>64,0	8	16	4			
481	(2R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-(1-oxo-3,4-dihidro-1H-isochromen-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-1,2,3,4-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-1,3-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-cidopentilpropoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida	0,0109	64	8	64	64	0,71	a	415,2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



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

R¹ está representado por alquilo C₁-C₃;

R² está representado por hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R³ está representado por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, trifluorometilo o trifluorometoxi;

L está ausente, o está representado por un resto seleccionado entre el grupo que consiste en alquileo C₁-C₆ que
10 puede estar opcionalmente sustituido en el que hasta un máximo de 6 átomos de hidrógeno están sustituidos por
un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, sulfonamida, imino, iminohidroxi,
-O-R^a, -SR^a y -NR^aR^b, en las que cada uno de R^a y R^b está representado de forma independiente por hidrógeno o
alquilo C₁-C₆; alquilenilo C₂-C₆; alquinileno C₂-C₆;

-(CH₂)_p-O-(CH₂)_n,

15 -(CH₂)_p-O-(CH₂)_z-O-(CH₂)_n;

n está representado por un número entero comprendido entre 0 y 4;

p está representado por un número entero comprendido entre 0 y 4;

q está representado por un número entero comprendido entre 0 y 6;

z está representado por un número entero comprendido entre 1 y 4;

20 D está representado por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:

i) cicloalquilo (C₃-C₁₀) saturado o parcialmente insaturado, en el que dicho cicloalquilo es un radical alquilo
bicíclico, bicíclico con puente o tricíclico, en el que cada resto cíclico contiene de 3 a 10 átomos de carbono, y
en el que dicho grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido, en el que hasta un máximo de 4
25 átomos de hidrógeno están sustituidos por un sustituyente o sustituyentes seleccionado(s) entre el grupo que
consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato,
oxo, -SO₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_m-NR⁵-C(O)-R⁴, -(CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)R⁴, -C(O)-O-R⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴ y -NR⁴R⁵,
sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes;

ii) arilo (C₆-C₁₀), opcionalmente sustituido con un máximo de 4 sustituyentes distintos de hidrógeno, en el que
cada sustituyente es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro,
30 hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), 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 y -NR⁴R⁵,

iii) heteroarilo, sustituido opcionalmente en el que hasta un máximo de 4 átomos de carbono del resto
heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente, cada sustituyente es seleccionado
independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi
35 (C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, SO₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_m-N-C(O)-R⁴, -(CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)-R⁴,
-C(O)-O-R⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴ y -NR⁴R⁵,

iv) heterocíclico, sustituido opcionalmente en el que hasta un máximo de 4 átomos de carbono del resto
heterocíclico pueden estar sustituidos con un sustituyente, cada sustituyente es seleccionado
independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi
40 (C₁-C₆), 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 y -NR⁴R⁵,

T está ausente, o está 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, S-alquileo-C₁-C₆, -O-alquileo-C₁-C₆, -O-(CH₂)_p-C(O)-(CH₂)_n,
45 -(CH₂)_p-C(O)-(CH₂)_q-O-(CH₂)_n, -O-(CH₂)_z-O-(CH₂)_n, -O-(CH₂)_z-O-(CH₂)_z-O-(CH₂)_n, -S-(CH₂)_z-S-(CH₂)_n,
-(CH₂)_n-SH o -(CH₂)_n-OH y;

G está ausente, o está representado por un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:

i) cicloalquilo (C₃-C₁₀) saturado o parcialmente insaturado, en el que dicho cicloalquilo es un radical alquilo
bicíclico, bicíclico con puente o tricíclico, en el que cada resto cíclico contiene de 3 a 10 átomos de carbono, y

en el que dicho grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido, en el que hasta un máximo de 4 átomos de hidrógeno están sustituidos por un sustituyente o sustituyentes seleccionado(s) entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, oxo, -SO₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_m-NR⁵-C(O)-R⁴, -(CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴ y -NR⁴R⁵, sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes;

ii) arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido con un máximo de 4 sustituyentes distintos de hidrógeno, en el que cada sustituyente es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), 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 y -NR⁴R⁵;

iii) heteroarilo, sustituido opcionalmente en el que hasta un máximo de 4 átomos de carbono del resto heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente, cada sustituyente es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), trifluorometilo, trifluorometoxi, fosfato, SO₂NR⁴R⁵, -(CH₂)_m-N-C(O)-R⁴, -(CH₂)_m-C(O)-N-R⁴R⁵, -C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -SR⁴, -SO₂R⁴ y -NR⁴R⁵;

iv) heterocíclico, sustituido opcionalmente en el que hasta un máximo de 4 átomos de carbono del resto heterociclo pueden estar sustituidos con un sustituyente, cada sustituyente es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), 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 y -NR⁴R⁵;

en el que cada uno de R⁴ y R⁵ está representado de forma independiente por hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y m es 0-4.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que cada uno de R¹ y R² es metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que R³ es hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o 3 en el que dicho compuesto es el enantiómero R.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4 en el que L está ausente.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5 en el que G y T están ausentes.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que D es arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido con un máximo de 4 sustituyentes distintos de hidrógeno, en el que cada sustituyente es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), 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 y -NR⁴R⁵.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que D es fenilo opcionalmente sustituido con un máximo de 4 sustituyentes distintos de hidrógeno, en el que cada sustituyente es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), 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 y -NR⁴R⁵.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

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

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

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

clorhidrato de

(+/-)-4-[4-[3-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)propoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

(2R)-N-hidroxi-4-[4-[4-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

(2R)-N-hidroxi-4-[4-[4-(*trans*-3-hidroxiciclobutil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

(2R)-N-hidroxi-4-[4-[4-[(4-hidroxiciclohexil)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

(2R)-N-hidroxi-4-[4-[4-[(*cis*-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metil-sulfonyl)butanamida;

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

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

(2R)-N-hidroxi-4-[4-[4-[(4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

(2R)-N-hidroxi-4-[4-[4-[(3-hidroxi-3-metilciclobutil)metoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

(2R)-4-[4-[4-(3-cianopropoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

(2R)-N-hidroxi-4-[4-[4-[(3-(hidroximetil)ciclobutil)metoxi]fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

- N*-hidroxi-4-[4-{4-[(4-hidroxi-4-metilpentil)oksi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
N-hidroxi-4-[4-{4-[[3-(hidroximetil)ciclobutil]oksi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 (2R)-*N*-hidroxi-4-[4-{4-[(4-hidroxi-4-metilciclohexil)oksi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 (2R)-*N*-hidroxi-4-[4-{4-[[3-(1-hidroxi-1-metiletil)ciclobutil]oksi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 (2R)-4-[4-{3-fluoro-4-[(4-hidroxi-4-metilciclohexil)oksi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
N-hidroxi-4-[4-{4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 (2R)-4-[4-{4-[(3,4-dihidroxi-4-metilpentil)oksi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 (2R)-4-[4-{2-fluoro-4-[(*cis*-4-hidroxiciclohexil)metoksi]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 (2R)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(2-oxo-4-fenilpiridin-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-iloksi)butanamida;
 (2R)-4-[4-(2,3-difluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-*N*-hidroxi-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)-*N*-hidroxi-2-metil-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-(2-metil-1H-indol-5-il)-2-oxopiridin-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-(2-metilpirimidin-4-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida;
 (2R)-*N*-hidroxi-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida;
 (2R)-*N*-hidroxi-2-metil-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-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida;
 (2R)-*N*-hidroxi-2-metil-4-[4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-(metilsulfonil)butanamida;
 (2R)-4-[4-(difluorometoksi)-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-iloksi)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida;
N-hidroxi-4-[4-(3-hidroxi-propoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
N-hidroxi-4-[4-(3-hidroxi-propil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
N-hidroxi-4-[4-(3-hidroxiciclobutil)etoksi]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-metoksi-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-ilpiridin-1(2H)-il)butanamida;
N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-[4-(2-piridin-4-iletoksi)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida;
 (2R)-*N*-hidroxi-2-metil-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-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida;
 (2R)-*N*-hidroxi-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-(benciloksi)-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)-2-(metilsulfonil)butanamida;
 4-((4-ciclohexil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-2-iloksi)butanamida;
 2-etil-*N*-hidroxi-2-metil-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-metoksi-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metil-sulfonil)butanamida;
 (2R)-4-[4-(4-[(6-metoxipiridin-3-il)metoksi]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil-2-(metilsulfonil)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-2-iloksi)butanamida;
 (2R)-4-[4-(4-[difluoro(*trans*-4-hidroxiciclohexil)metoksi]fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

utanamida;

(2R)-*N*-hidroxi-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-(feniletín)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'-pirimidín-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*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(2R)-4-[4-(2-cloro-3-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)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-propionilfenil)piridin-1(2H)-il]butanamida;

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

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

(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;

(2R)-4-(4-ciclohex-1-en-1-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(2R)-4-(4-ciclohept-1-en-1-il-2-oxopiridin-1(2H)-il)-*N*-hidroxi-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-hidroxietil]-2-naftil]-2-oxopiridin-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-2-metil-4-[4-(1-hidroxietil)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-feniletóxi)piridin-1(2H)-il]butanamida; y

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

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (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; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (2R)-4-[4-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (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; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (2R)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-[2-oxo-4-[4-(1,3-triazol-2-il)fenil]piridin-1(2H)-il]butanamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en combinación con uno o más agentes antibacterianos adicionales.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.