

MEMORIA DESCRIPTIVA:

INTRODUCCIÓN:

La activación de NF- κ B inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), juega un papel central en el sistema inmunológico y las respuestas inflamatorias. La proteína 1 que interactúa con el receptor (RIP1) es un transductor de señal multifuncional involucrado en la mediación de la activación, apoptosis y necroptosis del factor nuclear κ B (NF- κ B). La actividad quinasa de RIP1 participa de manera crítica en la mediación de la necroptosis, una vía de muerte celular necrótica independiente de la caspasa. *Holler y col. Nat Immunol 2000; 1: 489–495; Degterev y col. Nat Chem Biol 2008; 4: 313–321.*

La necroptosis juega un papel en diversas formas patológicas de muerte celular, que incluyen lesión cerebral isquémica, enfermedades neurodegenerativas e infecciones virales. *Dunai, et al., Diciembre de 2011, Pathol. Oncol. Res. : POR 17 (4): 791–800.* La necrostatina-1 (Nec-1), un inhibidor de molécula pequeña de la actividad de la quinasa RIP1, puede bloquear la necroptosis. *Degterev y col. Nat Chem Biol 2005; 1: 112-119.*

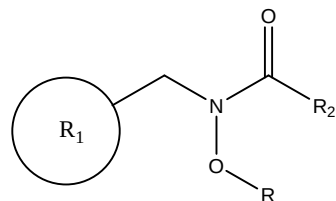
El RIP1 puede contribuir a la resistencia a la inmunoterapia D-1 (*p. Ej., Manguso et al., 2017 Nature 547, 413-418*) y puede actuar como una quinasa de punto de control que gobierna la inmunidad tumoral (*p. Ej., Wang et al, Cancer Cell 34, 757-774 , 12 de noviembre de 2018*).

Las publicaciones de patentes relacionadas incluyen a los siguientes documentos: US 9974762, US 10092529, US6756394, US8278344, US2012122889, US2009099242, US2010317701, US2011144169, US20030083386, US20120309795, WO2009023272, WO20100752901, WO2012755644.

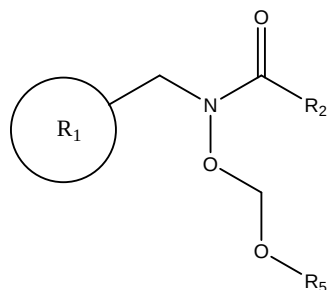
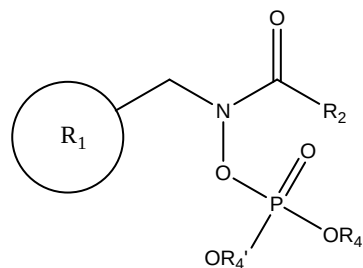
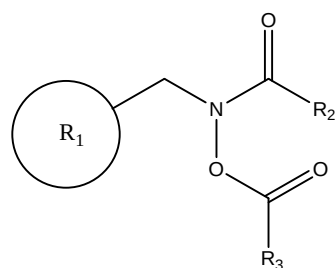
Resumen de la invención:

La invención proporciona compuestos que son inhibidores de necrosis, ferroptosis, proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor humano (RIP1) o indicaciones relacionadas, y profármacos de los mismos, que se hidrolizan, típicamente en el intestino o la sangre, para producir los inhibidores correspondientes. Los inhibidores proporcionan una estabilidad metabólica inesperadamente excepcional, evidenciada por los datos del microsoma hepático y los datos de PK.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto profármaco de un inhibidor de necrosis, ferroptosis, RIP1 humana o indicaciones relacionadas, el compuesto de estructura:



en donde R es CO (R3), PO (OR4) 2 o COR5:



donde:

R1 es arilo C5 o C6;

R2 es sustituido o no sustituido, 0-3 heteroátomo hidrocarbilo o heteroátomo sustituido;

R3 es hidrocarbilo heteroátomo sustituido o no sustituido, 0-3 o heteroátomo sustituido;

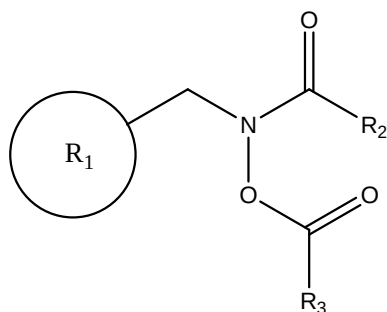
R4 y R4 'son independientemente H o CH3;

R5 es sustituido o no sustituido, 0-3 heteroátomo hidrocarbilo o heteroátomo sustituido; r

una sal, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del compuesto.

En realizaciones:

El compuesto tiene la estructura:



R₁ es: (a) fenilo sustituido o no sustituido;

(b) 2-, 3- o 4-piridina sustituida o no sustituida;

(c) pirimidina sustituida o no sustituida; o

(d) tiofeno sustituido o no sustituido.

R₁ es fenilo sustituido con haluro o sin sustituir;

R₁ es 3,5 diflorofenilo;

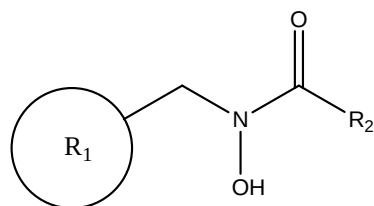
R₂ es 1,1-dimetilpropilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo o 1,1-dimetilprop-2-inilo, cada uno opcionalmente fluorado con 1-4 átomos de F;

R3 es OEt, piridina, OEtOMe u OEtOEtOMe;

R5 es COC (CH3) 3;

- el compuesto comprende uno o más isótopos de deuterio; y / o
- R2 es 1,1-dimetilpropilo y el compuesto comprende 2 o 4 isótopos de deuterio.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de amida que es un inhibidor de necrosis, ferroptosis, RIP1 o indicaciones relacionadas, o profármaco del mismo, el compuesto de estructura:



donde:

R1 es fenilo sustituido con haluro o sin sustituir;

R2 es 1,1-dimetilpropilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo o 1,1-dimetilprop-2-inilo, cada uno opcionalmente fluorado con 1-4 átomos de F; una sal, hidrato, sulfonamida o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del compuesto.

En realizaciones:

R1 es fenilo sustituido con haluro o sin sustituir;

el compuesto comprende uno o más isótopos de deuterio.

R2 es 1,1-dimetilpropilo que comprende 2 o 4 isótopos de deuterio.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que es un inhibidor de necrosis, ferroptosis, RIP1 humana o indicaciones relacionadas, o sulfonamida o profármaco del mismo, el compuesto de una estructura de la Tabla 1 o 2, respectivamente, particularmente los compuestos 2, 13, 15, 19, 26, 27, 28, 29 30 y 31, más particularmente los compuestos 13 y 26.

En otro aspecto, la invención proporciona una mezcla de un profármaco divulgado y un inhibidor correspondiente de necrosis, ferroptosis, RIP1 humano o indicaciones relacionadas, o una mezcla de un compuesto divulgado que es un inhibidor de necrosis, ferroptosis, RIP1 humano, o indicaciones relacionadas, y un profármaco del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos o mezclas descritos, preferiblemente en forma unitaria y dosis, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto, mezcla o composición divulgada en la fabricación de un medicamento para inhibir necrosis, ferroptosis, RIP1 humana o indicaciones relacionadas en una persona que lo necesite.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto, mezcla o composición divulgada para inhibir necrosis, ferroptosis, RIP1 humano o indicaciones relacionadas en una persona que lo necesita, o en la fabricación de un medicamento para lo recién señalado en una persona que lo necesita, asimismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para inhibir necrosis, ferroptosis, RIP1 humana o indicaciones relacionadas, que comprende administrar a una persona que lo necesite un compuesto, mezcla o composición divulgada.

En realizaciones de la invención, las indicaciones relacionadas son por ejemplo lesión cerebral, enfermedades neurodegenerativas, infecciones virales, tolerancia inmunitaria y cáncer, por ejemplo, promover la inmunidad tumoral en el cáncer de páncreas y el melanoma.

La invención abarca todas las combinaciones de las realizaciones particulares enumeradas en este documento, como si cada combinación se hubiera enumerado detalladamente.

Descripción de realizaciones particulares de la invención:

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en este documento son sólo para fines ilustrativos y que se sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos a los expertos en la materia técnica los que se entienden incluidos dentro del espíritu y alcance de esta solicitud y de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en este documento se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado seleccionado de grupos hidrocarbonados saturados lineales y ramificados de 1-18, o 1-12, o 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen metilo, etilo, 1-propilo o n-propilo ("n-Pr"), 2-propilo o isopropilo ("i-Pr"), 1-butilo o n-butilo ("n-Bu"), 2-metil-1-propilo o isobutilo ("i-Bu"), 1-metilpropilo o s-butilo ("s-Bu") y 1,1-dimetiletilo o t-butilo ("t-Bu"). Otros ejemplos del grupo

alquilo incluyen 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3 grupos -pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo y 3,3-dimetil-2-butilo.

Alquilo inferior significa 1-8, preferiblemente 1-6, más preferiblemente 1-4 átomos de carbono; alqueno o alquino inferior significa 2-8, 2-6 o 2-4 átomos de carbono.

El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarbonado seleccionado entre grupos hidrocarbonados lineales y ramificados que comprenden al menos un doble enlace $C = C$ y de 2-18, o 2-12, o 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alqueno se pueden seleccionar entre etenilo o vinilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, 2-metilbuta-1,3-dieno, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo y hexa-1,3- grupos dienilo.

El término "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo seleccionado de un grupo hidrocarburo lineal y ramificado, que comprende al menos un triple enlace $C \equiv C$ y de 2-18, o 2-12, o 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquino incluyen grupos etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo seleccionado entre grupos hidrocarbonados cíclicos saturados y parcialmente insaturados, que comprenden grupos monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, bicíclicos y tricíclicos). Por ejemplo, el grupo cicloalquilo puede ser de 3 a 12, de 3 a 8 o de 3 a 6 átomos de carbono.

Más aún, por ejemplo, el grupo cicloalquilo puede ser un grupo monocíclico de 3-12, o 3-8, o 3-6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex Grupos -2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo.

Ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen aquellos que tienen 7-12 átomos en el anillo dispuestos como un anillo de bicicleta seleccionados entre [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] y [6,6] sistemas de anillo, o como un anillo bicíclico con puente seleccionado entre biciclo [2.2.1] heptano, biciclo [2.2.2] octano y biciclo [3.2.2] nonano. El anillo puede estar saturado o tener al menos un doble enlace (es decir, parcialmente insaturado), pero no está completamente conjugado y no es aromático, como se define aquí aromático.

El término "arilo" se refiere aquí, a un grupo seleccionado de: anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, fenilo; sistemas de anillos bicíclicos tales como sistemas de anillos bicíclicos de 7-12 miembros en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, seleccionado, por ejemplo, entre naftaleno, indano y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina; y sistemas de anillos tricíclicos tales como sistemas de anillos tricíclicos de 10-15 miembros en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

Por ejemplo, el grupo arilo se selecciona de anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados a un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, siempre que el punto de unión está en el anillo aromático carbocíclico cuando el anillo aromático carbocíclico está fusionado con un anillo heterocíclico, y el punto de unión puede estar en el anillo aromático carbocíclico o en el grupo cicloalquilo cuando el anillo aromático carbocíclico está fusionado con un grupo cicloalquilo.

Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente. Por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a F, Cl, Br o I.

El término "heteroalquilo" se refiere a alquilo que comprende al menos un heteroátomo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo seleccionado de:

Anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 miembros que comprenden 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbono;

Anillos bicíclicos de 8 a 12 miembros que comprenden 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos restantes del anillo carbono y en los que al menos un anillo es aromático y al menos un heteroátomo está presente en el anillo aromático; y

Anillos tricíclicos de 11 a 14 miembros que comprenden 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos restantes del anillo carbono y en los que al menos un anillo es aromático y al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

Por ejemplo, el grupo heteroarilo incluye un anillo aromático heterocíclico de 5 a 7 miembros condensado con un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para tales sistemas de anillos heteroarilo bicíclicos condensados en los que sólo uno de los anillos comprende al menos un heteroátomo, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo cicloalquilo.

Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es más de 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1.

Los ejemplos del grupo heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, (numerados desde la posición de enlace asignada en la prioridad 1) piridilo (tal como 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo), cinolinilo, pirazinilo, 2,4- pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,4-imidazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, triazinilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, benzoimidazolilo, isoindol, filoinilo, indolindol, benzoimidazolilo, pirazil filoinilo, piridazinilo, pirrolilo, triazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazolilo, pirrolopiridinilo (como 1H-pirrol [2,3-b] piridin-5-ilo), pirazolopiridinilo (como 1H-pirazolo [3,4-b] piridin-5- il), benzoxazolilo (como benzo [d] oxazol-6-ilo), pteridinilo, purinilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5- diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4- diazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridi nilo, furopiridinilo, benzotiazolilo (tal como benzo [d] tiazol-6-ilo), indazolilo (tal como 1H-indazol-5-ilo) y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina.

El término "heterocíclico" o "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un anillo seleccionado de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, saturados y parcialmente insaturados de 4 a 12 miembros que comprenden al menos un átomo de carbono además de 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. "Heterociclo" también se refiere a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S fusionado con cicloalquilo de 5, 6 y / o 7 miembros, anillo carbocíclico aromático o heteroaromático, con la condición de que el punto de unión tenga lugar en el anillo heterocíclico cuando el anillo heterocíclico esté fusionado con un anillo carbocíclico aromático o heteroaromático, y que el punto de unión pueda estar en el cicloalquilo o anillo heterocíclico cuando el anillo heterocíclico esté fusionado con cicloalquilo.

"Heterociclo" también se refiere a un anillo espirocíclico alifático que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, siempre que el punto de unión sea en el anillo heterocíclico. Los anillos pueden estar saturados o tener al menos un doble enlace (es decir, parcialmente insaturado). El heterociclo puede estar sustituido con oxo. El punto de unión puede ser carbono o heteroátomo en el anillo heterocíclico. Un heterocilo no es un heteroarilo como se define aquí.

Los ejemplos del heterociclo incluyen, pero no se limitan a, (numerados desde la posición de enlace asignada prioridad 1) 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 1-piperidinilo, 2 -piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2,5-piperazinilo, piranilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, oxiranilo, aziridinilo, tiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditanilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, 1,4-oxatiano, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazeitpanilo, 1,4-tiazepanilo y 1,4-diazepano 1,4-ditiano, 1,4-azatiano, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidina ilo, ditiano, ditiolanilo, pirazolidinilimidazolinilo, pirimidinonilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, 3-azabicyclo [3.1.0] hexanilo, 3-azabicyclo [4.1.0] heptanilo y azabicyclo [2.2.2] hexanilo. El heterociclo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más restos oxo, tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

El término "anillo condensado" en la presente solicitud, se refiere a un sistema de anillo policíclico, por ejemplo, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico, en el que dos anillos comparten solo dos átomos de anillo y un enlace en común. Los ejemplos de anillos condensados pueden comprender un anillo cicloalquilo bicíclico condensado, como los que tienen de 7 a 12 átomos en el anillo dispuestos como un anillo bicíclico seleccionado entre [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] y [6,6] sistemas de anillo como se mencionó anteriormente; un anillo de arilo bicíclico condensado tal como los sistemas de anillo de arilo bicíclico de 7 a 12 miembros como se mencionó anteriormente, un anillo de arilo tricíclico condensado tal como los sistemas de anillo de arilo tricíclico de 10 a 15 miembros mencionados anteriormente; un anillo heteroarilo bicíclico condensado tal como anillos heteroarilo bicíclicos de 8 a 12 miembros como se mencionó anteriormente, un anillo heteroarilo tricíclico condensado tal como anillos heteroarilo tricíclicos de 11 a 14 miembros como se mencionó anteriormente; y un anillo heterociclilo bicíclico o tricíclico condensado como se mencionó anteriormente.

En realizaciones de la invención, los sustituyentes se seleccionan de heteroátomo opcionalmente sustituido e hidrocarbilo C1-C18 opcionalmente sustituido, opcionalmente hetero, opcionalmente cíclico, particularmente en donde el hidrocarbilo C1-C18 opcionalmente sustituido, opcionalmente hetero, opcionalmente cíclico está opcionalmente sustituido, opcionalmente hetero, opcionalmente alquilo, alquenilo o alquinilo cíclicos, u

opcionalmente sustituido, opcionalmente heteroarilo; y / o el heteroátomo opcionalmente sustituido es halógeno, hidroxilo opcionalmente sustituido (como alcoxi, ariloxi), acilo opcionalmente sustituido (como formilo, alcanóilo, carbamoilo, carboxilo, amido), amino opcionalmente sustituido (como amino, alquilamino, dialquilamino, amido, sulfamidilo), tiol opcionalmente sustituido (tal como mercapto, alquiltiol, ariltiol), sulfinilo o sulfonilo opcionalmente sustituido (tal como alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo), nitro o ciano.

En las realizaciones de la invención, los sustituyentes se seleccionan entre: halógeno, $-R'$, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR'-SO_2NR''$, $-NR''CO_2R'$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R''$, $-NR''SO_2R'$, $-CN$ y $-NO_2$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, perfluoro (C_1 -Alcoxi C_4) y perfluoro alquilo (C_1 - C_4), en un número que varía de cero a tres, siendo particularmente preferidos aquellos grupos que tienen cero, uno o dos sustituyentes. R' , R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo y heteroalquilo (C_1 - C_8) no sustituido, alquilo (C_1 - C_8) y heteroalquilo sustituido con uno a tres halógenos, arilo no sustituido, arilo sustituido con uno a tres halógenos, grupos alquilo, alcoxi o tioalcoxi no sustituidos, o grupos aril- (C_1 - C_4) alquilo. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por tanto, $-NR'R''$ incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo, "alquilo" incluye grupos tales como trihaloalquilo (por ejemplo, $-CF_3$ y $-CH_2CF_3$), y cuando el grupo arilo es 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, puede estar sustituido con un (C_3 - C_7) sustituido o no sustituido grupo espirocicloalquilo. El grupo espirocicloalquilo (C_3 - C_7) puede estar sustituido de la misma manera que se define aquí para "cicloalquilo".

Los sustituyentes preferidos se seleccionan de: halógeno, $-R'$, $-OR'$, $=O$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''CO_2R'$, $-NR'-SO_2NR''R'''$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R''$, $-NR''SO_2R'$, $-CN$ y $-NO_2$, perfluoro (C_1 - C_4) alcoxi y perfluoro (C_1 - C_4) alquilo, donde R' y R'' son como se definieron anteriormente.

Los sustituyentes preferidos se describen en este documento y se ejemplifican en las tablas, estructuras, ejemplos y reivindicaciones, y pueden aplicarse a diferentes compuestos de la invención, es decir, los sustituyentes de cualquier compuesto dado pueden usarse combinatoriamente con otros compuestos.

En realizaciones particulares, los sustituyentes aplicables son heteroátomo independientemente sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido, 0-3 heteroátomo alquilo C_1 - C_6 , sustituido o no sustituido, 0-3 heteroátomo alqueno C_2 - C_6 , sustituido o no sustituido, 0-3 heteroátomo alquino C_2 - C_6 o arilo C_6 - C_{14} heteroátomo sustituido o no sustituido, en el que cada heteroátomo es independientemente oxígeno, fósforo, azufre o nitrógeno.

En realizaciones más particulares, los sustituyentes aplicables son independientemente aldehído, aldimina, alcanoiloxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquiloxi, alquilo, amina, azo, halógenos, carbamoilo, carbonilo, carboxamido, carboxilo, cianilo, éster, halo, haloformilo, hidropéroxido, hidroxilo, isocianuro, isocianilo, N-terc-butoxycarbonilo, nitrato, nitrilo, nitrito, nitro, nitroso, fosfato, fosfono, sulfuro, sulfonilo, sulfo, sulfhidrilo, tiol, tiocianilo, trifluorometilo o trifluorometil éter (OCF_3).

Los compuestos pueden contener un centro asimétrico y, por tanto, pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Los enantiómeros y diastereómeros pertenecen a la clase más amplia de estereoisómeros. Se pretende que estén incluidos todos los estereoisómeros posibles como enantiómeros resueltos sustancialmente puros, mezclas

racémicas de los mismos, así como mezclas de diastereoisómeros. Se pretende que estén incluidos todos los estereoisómeros de los compuestos y / o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. A menos que se mencione específicamente de otro modo, la referencia a un isómero se aplica a cualquiera de los posibles isómeros. Siempre que no se especifique la composición isomérica, se incluyen todos los isómeros posibles.

El término "sustancialmente puro" significa que el estereoisómero objetivo contiene no más del 35%, como no más del 30%, más aún no más del 25%, incluso más no más del 20%, en peso de cualquier otro estereoisómero (s). En algunas realizaciones, el término "sustancialmente puro" significa que el estereoisómero objetivo contiene no más del 10%, por ejemplo, no más del 5%, tal como no más del 1%, en peso de cualquier otro estereoisómero (s).

Cuando los compuestos contienen dobles enlaces olefínicos, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que dichos dobles enlaces incluyan isómeros geométricos E y Z.

Algunos de los compuestos pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, denominados tautómeros. Por ejemplo, los compuestos que incluyen grupos carbonilo $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ - (formas ceto) pueden sufrir tautomería para formar grupos hidroxilo $-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})$ - (formas enol). Las formas ceto y enol, individualmente así como mezclas de las mismas, también están destinadas a incluirse cuando sea aplicable.

Puede resultar ventajoso separar los productos de reacción entre sí y / o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada paso o serie de pasos se separan y / o purifican (en lo sucesivo separados) hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la técnica. Normalmente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos que incluyen, por ejemplo: fase normal y fase inversa; exclusión de tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; Lecho móvil simulado ("SMB") y cromatografía preparativa en capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía en capa fina y ultrarrápida a pequeña escala. Un experto en la técnica aplicará las técnicas más probables para lograr la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como cromatografía y / o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereoisomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Puede obtenerse un sólo estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero sustancialmente puro, por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos. Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método adecuado, que incluye: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con compuestos

quirales derivatizar los reactivos, separación de los diastereómeros y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no se limitan a, sales con ácidos inorgánicos, seleccionados, por ejemplo, entre hidrocloratos, fosfatos, difosfatos, hidrobromatos, sulfatos, sulfinatos y nitratos; así como sales con ácidos orgánicos, seleccionados, por ejemplo, entre malatos, maleatos, fumaratos, tartratos, succinatos, citratos, lactatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos, 2-hidroxietilsulfonatos, benzoatos, salicilatos, estearatos, alcanosulfonatos como acetato y sales con $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, en las que n se selecciona de 0 a 4. De forma similar, los ejemplos de cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

Además, si se obtiene un compuesto como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, tal como una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse sin una experimentación indebida para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

"Tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a administrar al menos un compuesto y / o al menos un estereoisómero del mismo, y / o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesita.

Una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de al menos un compuesto y / o al menos un estereoisómero del mismo, y / o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz para "tratar" una enfermedad o trastorno en un sujeto, y que provocará, en cierta medida significativa, la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que se busca, como cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que se está tratando. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero a tratar.

El término "al menos un sustituyente" incluye, por ejemplo, de 1 a 4, tal como de 1 a 3, además de 1 o 2, sustituyentes. Por ejemplo, "al menos un sustituyente R16" en el presente documento incluye de 1 a 4, tal como de 1 a 3, además de 1 o 2, sustituyentes seleccionados de la lista de R16, como se describe en el presente documento.

Los compuestos objeto y los estereoisómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden emplearse solos o en combinación con al menos otro agente terapéutico para el tratamiento. En algunas realizaciones, los compuestos, los estereoisómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en combinación con al menos un agente terapéutico adicional. El compuesto y / o una sal farmacéuticamente aceptable descritos en este documento se pueden administrar con al menos otro agente terapéutico en una forma de dosificación única o como una forma de dosificación separada. Cuando se administra como una forma de dosificación separada, el al menos otro agente terapéutico puede administrarse antes, al mismo tiempo o después de la administración del compuesto y / o una sal farmacéuticamente aceptable descrita en el presente documento.

También se proporciona una composición que comprende un compuesto objeto y estereoisómeros del mismo, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición que comprende un compuesto sujeto y sus estereoisómeros, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar de diversas formas conocidas, tales como por vía oral, tópica, rectal, parenteral, por inhalación o mediante un depósito implantado, aunque es la vía más adecuada en cualquier caso dependerá del huesped particular y de la naturaleza y severidad de las condiciones para las que se administra el ingrediente activo. El término "parenteral", como se usa en este documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal. Las composiciones descritas en el presente documento pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica.

Los compuestos sujeto y los estereoisómeros de los mismos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar por vía oral en formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, tabletas, trociscos, grageas, gránulos y polvos, o en formas de dosificación líquidas, tales como elixires, jarabes, emulsiones, dispersiones y suspensiones. Los compuestos sujeto y los estereoisómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en el presente documento también se pueden administrar por vía parenteral, en formas de dosificación líquidas estériles, tales como dispersiones, suspensiones o soluciones. Otras formas de dosificación que también se pueden usar para administrar los compuestos sujeto y los estereoisómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritas en este documento son como ungüento, crema, gotas, parche transdérmico o polvo para administración tópica, como una solución oftálmica o formación de suspensión, es decir, gotas para los ojos, para administración ocular, como aerosol en aerosol o composición en polvo para administración por inhalación o intranasal, o como crema, ungüento, aerosol o supositorio para administración rectal o vaginal.

También se pueden usar cápsulas de gelatina que contienen el compuesto y / o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en este documento y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para hacer tabletas comprimidas. Tanto las tabletas como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de la medicación durante un período de tiempo. Las tabletas comprimidas pueden recubrirse con azúcar o con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o con un recubrimiento entérico para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden comprender además al menos un agente seleccionado entre agentes colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación del paciente.

En general, pueden ser ejemplos de vehículos adecuados para soluciones parenterales el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral pueden comprender una sal soluble en agua del al menos un compuesto descrito en el presente documento, al menos un agente estabilizador adecuado y, si es necesario, al menos una sustancia tampón. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, solos o combinados, pueden ser ejemplos de agentes estabilizantes adecuados. El ácido cítrico y sus sales y el EDTA sódico también se pueden usar

como ejemplos de agentes estabilizantes adecuados. Además, las soluciones parenterales pueden comprender además al menos un conservante, seleccionado, por ejemplo, de cloruro de benzalconio, metil- y propilparabeno y clorobutanol.

Un vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona, por ejemplo, de vehículos que son compatibles con los ingredientes activos de la composición (y en algunas realizaciones, capaces de estabilizar los ingredientes activos) y no perjudiciales para el sujeto a tratar. Por ejemplo, agentes solubilizantes, tales como ciclodextrinas (que pueden formar complejos específicos más solubles con al menos un compuesto y / o al menos una sal farmacéuticamente aceptable aquí descrita), se pueden utilizar como excipientes farmacéuticos para la administración de los ingredientes activos. Los ejemplos de otros vehículos incluyen dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa, lauril sulfato de sodio y pigmentos tales como D&C Yellow # 10. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, A. Osol, un texto de referencia estándar en la técnica.

Para la administración por inhalación, los compuestos objeto y los estereoisómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar convenientemente en forma de una presentación en aerosol en forma de aerosol a partir de paquetes presurizados o nebulizadores. Los presentes compuestos y estereoisómeros de los mismos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden administrar como polvos, que se pueden formular y la composición en polvo se puede inhalar con la ayuda de un dispositivo inhalador de polvo por insuflación. Un sistema de administración ejemplar para inhalación puede ser un aerosol de inhalación de dosis medida (MDI), que puede formularse como una suspensión o solución de un compuesto sujeto y estereoisómeros del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo descritas en el presente documento en al menos un propulsor adecuado, seleccionado para, por ejemplo, desde fluorocarbonos e hidrocarburos.

Para la administración ocular, se puede formular una preparación oftálmica con un porcentaje en peso apropiado de una solución o suspensión del compuesto sujeto y estereoisómeros del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en un vehículo oftálmico apropiado, de manera que el compuesto sujeto y sus estereoisómeros, y en al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables se mantiene en contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre en las regiones corneal e interna del ojo.

Las formas de dosificación farmacéuticas útiles para la administración de los compuestos sujeto y los estereoisómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, cápsulas de gelatina dura y blanda, comprimidos, inyectables parenterales y suspensiones orales.

La dosis administrada dependerá de factores como la edad, la salud y el peso del receptor, la extensión de la enfermedad, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hay, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. En general, una dosis diaria del ingrediente activo puede variar, por ejemplo, de 0,1 a 2000 miligramos por día. Por ejemplo, 10 a 500 miligramos una o varias veces al día pueden ser efectivos para obtener los resultados deseados.

En algunas realizaciones, se puede preparar un gran número de cápsulas unitarias llenando cápsulas de gelatina dura estándar de dos piezas cada una con, por ejemplo, 100 miligramos del compuesto sujeto y estereoisómeros del mismo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrita en este documento, en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6 miligramos de estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, una mezcla del compuesto, estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, un aceite digerible como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva se puede preparar e inyectar por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contiene 100 miligramos del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan.

En algunas realizaciones, se puede preparar un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación comprenda, por ejemplo, 100 miligramos del compuesto, estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos de lactosa. Se pueden aplicar revestimientos apropiados para aumentar la palatabilidad o retrasar la absorción.

En algunas realizaciones, se puede preparar una composición parenteral adecuada para administración mediante inyección agitando 1,5% en peso del compuesto y / o al menos un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en este documento en 10% en volumen de propilenglicol. La solución se prepara al volumen esperado con agua para inyección y se esteriliza.

En algunas realizaciones de la invención, se puede preparar una suspensión acuosa para administración oral. Por ejemplo, cada 5 mililitros de una suspensión acuosa que comprende 100 miligramos de compuesto finamente dividido, estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, 100 miligramos de carboximetilcelulosa de sodio, 5 miligramos de benzoato de sodio, 1.0 gramos de solución de sorbitol, USP y 0,025 mililitros de vainillina pueden ser utilizados.

Generalmente, se pueden usar las mismas formas de dosificación cuando el compuesto, los estereoisómeros del mismo y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran por etapas o junto con al menos otro agente terapéutico. Cuando los fármacos se administran en combinación física, la forma de dosificación y la vía de administración deben seleccionarse dependiendo de la compatibilidad de los fármacos combinados. Por tanto, se entiende que el término coadministración incluye la administración de al menos dos agentes de forma concomitante o secuencial, o alternativamente como una combinación de dosis fija de los al menos dos componentes activos.

Los compuestos, estereoisómeros de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables descritos en este documento se pueden administrar como el único ingrediente activo o en combinación con al menos un segundo ingrediente activo.

Los compuestos sujeto se incorporan en composiciones o formulaciones farmacéuticas. Las composiciones contendrán diluyentes y / o vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, diluyentes o vehículos que sean fisiológicamente compatibles y sustancialmente libres de impurezas patógenas. Los excipientes o vehículos y métodos adecuados para preparar composiciones administrables son conocidos o evidentes para los expertos en la técnica y se describen con más detalle en publicaciones tales como *Remington's Pharmaceutical Science*, Mack Publishing Co, NJ (1991). Las composiciones también pueden estar en forma de composiciones de liberación controlada o de liberación sostenida como se conoce en la técnica. Para muchas aplicaciones, los compuestos objeto se administran por la mañana / durante el día, con un período de inactividad por la noche.

Los compuestos sujeto pueden usarse per se, o en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como clorhidratos, bromhidratos, acetatos, sulfatos, citratos, carbonatos, trifluoroacetatos y similares. Cuando los compuestos contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales se pueden obtener mediante la adición de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases

farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o similares. Cuando los compuestos contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales mediante la adición del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrógenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (ver, por ejemplo, *Berge et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19*).

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás, las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los propósitos de esta invención.

Además de las formas de sal, esta invención proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en este documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado. Los profármacos suelen ser útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Por ejemplo, pueden estar más biodisponibles por administración oral que el fármaco original. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacológicas sobre el fármaco original. Se conoce en la técnica una amplia variedad de derivados de profármacos, tales como los que se basan en la escisión hidrolítica o la activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de la presente invención que se administra como un éster (el "profármaco"), pero luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa.

Ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluidas formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de ella.

Algunos de los compuestos en cuestión poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; se pretende que los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos, tales como deuterio, por ejemplo $-CD_3$, CD_2H o CDH_2 en lugar de metilo. Por ejemplo, los compuestos pueden marcarse radiactivamente con isótopos radiactivos, como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención sean radiactivos o no, estén incluidas dentro del alcance de la invención.

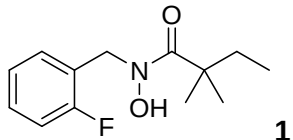
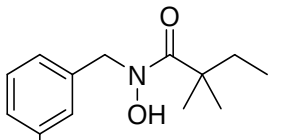
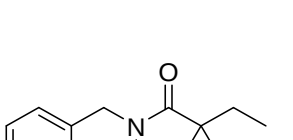
Los compuestos se administran generalmente en una "cantidad terapéuticamente eficaz", es decir, la cantidad del compuesto sujeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está buscando el investigador, veterinario, médico u otro clínico. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar hasta cierto punto, uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que se está tratando. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero a tratar.

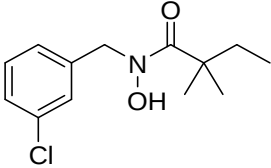
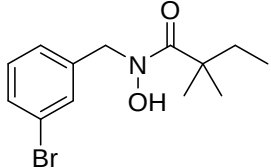
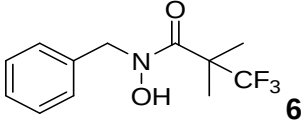
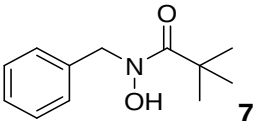
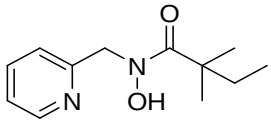
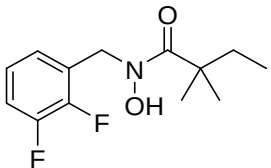
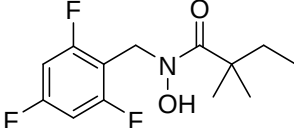
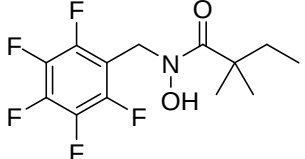
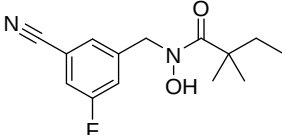
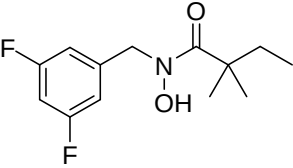
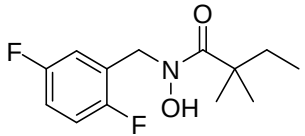
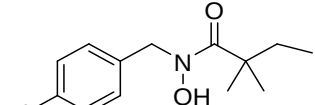
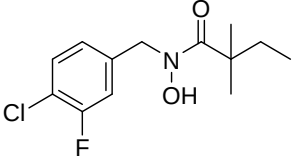
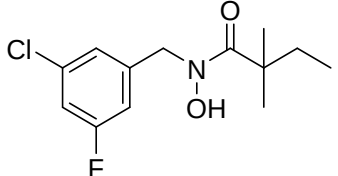
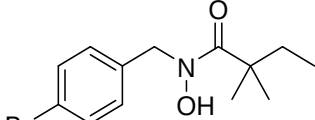
El contacto se efectúa generalmente administrando al sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos que tienen la fórmula general I (supra), incluidas las diversas realizaciones descritas anteriormente. Generalmente, la administración se ajusta para lograr una dosis terapéutica de aproximadamente 0,1 a 50, preferiblemente de 0,5 a 10, más preferiblemente de 1 a 10 mg / kg, aunque las dosis óptimas son específicas del compuesto y generalmente se determinan empíricamente para cada compuesto.

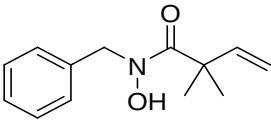
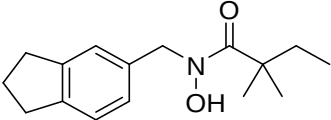
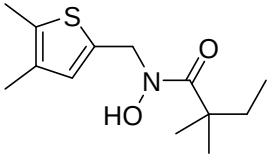
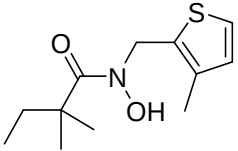
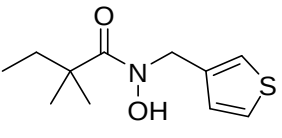
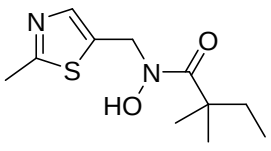
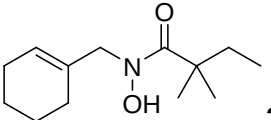
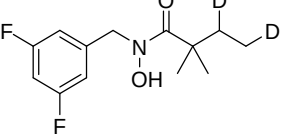
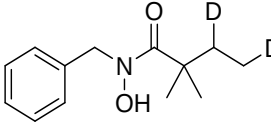
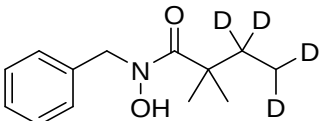
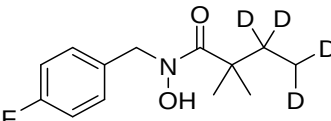
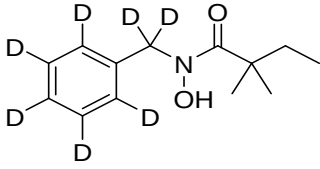
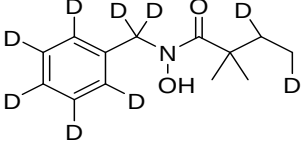
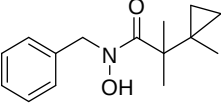
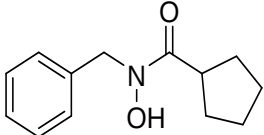
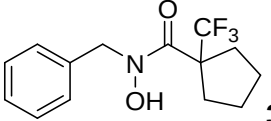
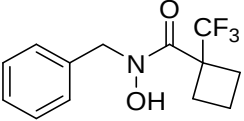
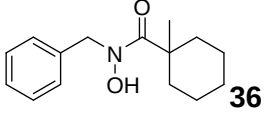
El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas y premedidas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas, grageas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el mimético suele ser un componente menor (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso), siendo el resto varios vehículos o portadores y coadyuvantes de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada. Las formulaciones de dosis unitarias son preferiblemente de aproximadamente 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500 o 1.000 mg por unidad. En una realización particular, las formas de dosificación unitarias se envasan en un envase múltiple adaptado para uso secuencial, tal como un blíster que comprende hojas de al menos 6, 9 o 12 formas de dosificación unitarias.

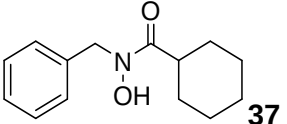
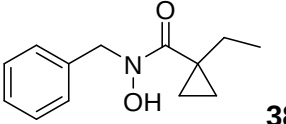
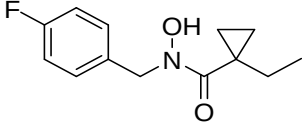
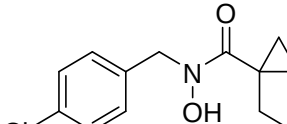
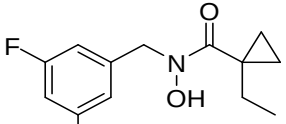
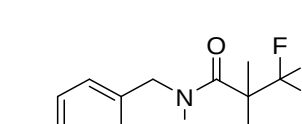
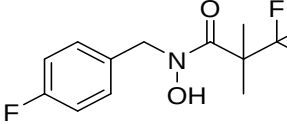
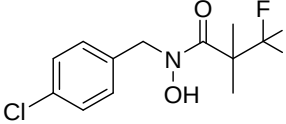
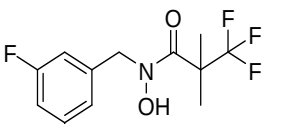
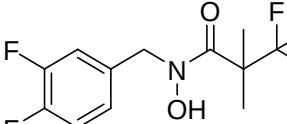
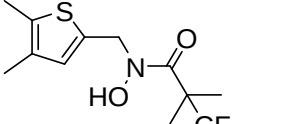
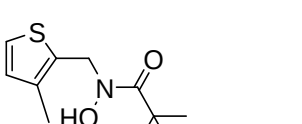
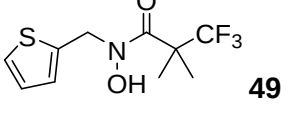
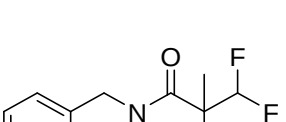
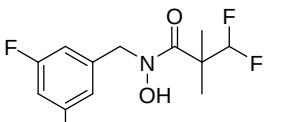
Las composiciones sujeto también pueden co-formularse y / o co-administrarse con un compuesto diferente para tratar la muerte celular programada.

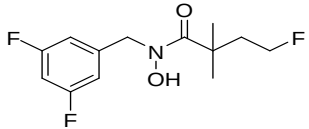
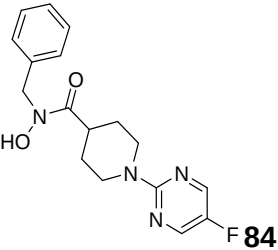
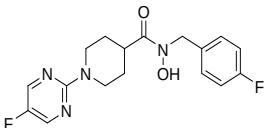
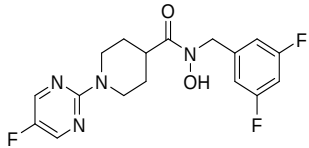
Tabla 1 de compuestos activos:

 1	 2	 3
---	---	---

 4	 5	 6
 7	 8	 9
 10	 11	12 
13 	14 	 15
 16	 17	 18

 19	 20	 21
 22	 23	 24
 25	 26	 27
 28	 29	 30
 31	 32	 33
 34	 35	 36

 37	 38	 39
 40	 41	 42
 43	 44	 45
 46	 47	 48
 49	 74	 75

 76	 84	 85
 86		

Actividad inhibidora de la necrosis:

#	EC ₅₀	#	EC ₅₀	#	EC ₅₀
1	1-1000 nM	21	1-1000 nM	41	1-10uM
2	1-1000 nM	22	1-10uM	42	1-1000 nM
3	1-1000 nM	23	1-1000 nM	43	1-1000 nM
4	1-1000 nM	24	1-1000 nM	44	1-1000 nM
5	1-1000 nM	25	1-1000 nM	45	1-1000 nM
6	1-1000 nM	26	1-1000 nM	46	1-10uM
7	1-1000 nM	27	1-1000 nM	47	1-1000 nM
8	1-10uM	28	1-1000 nM	48	1-10uM
9	1-1000 nM	29	1-1000 nM	49	1-1000 nM

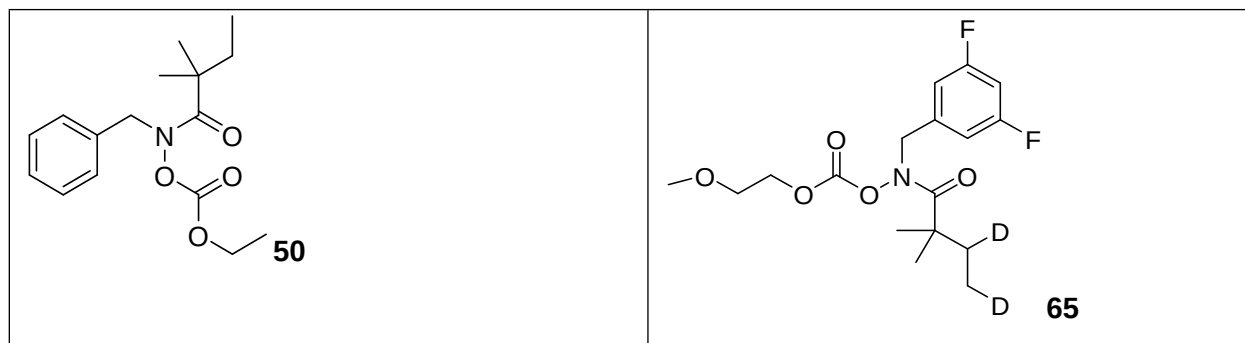
10	1-10uM	30	1-1000 nM	74	1-1000 nM
11	1-10uM	31	1-1000 nM	75	1-1000 nM
12	1-1000 nM	32	1-1000 nM	76	1-10uM
13	1-1000 nM	33	1-10uM	84	1-1000 nM
14	1-1000 nM	34	1-1000 nM	85	1-10uM
15	1-1000 nM	35	1-1000 nM	86	1-1000 nM
16	1-1000 nM	36	1-1000 nM		
17	1-1000 nM	37	1-10uM		
18	1-1000 nM	38	1-10uM		
19	1-1000 nM	39	1-100uM		
20	1-1000 nM	40	1-10uM		

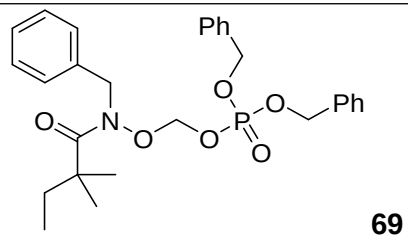
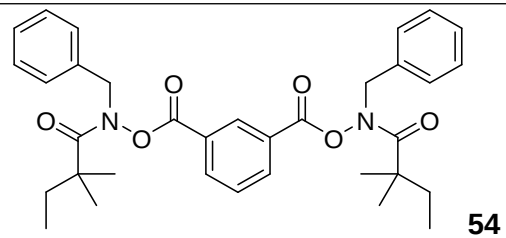
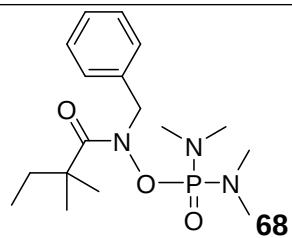
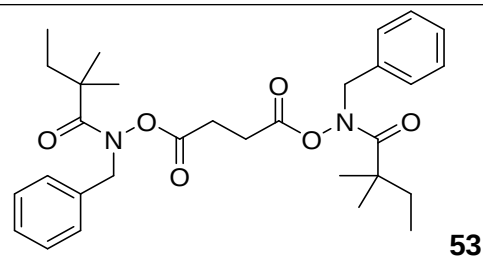
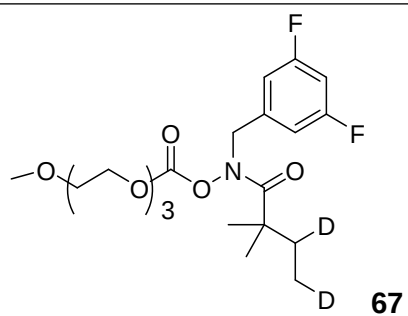
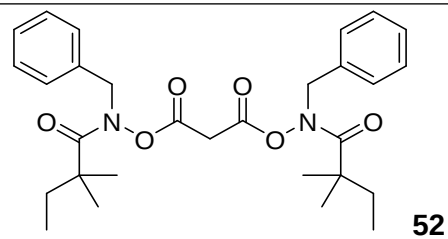
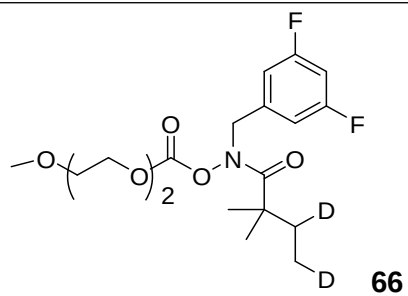
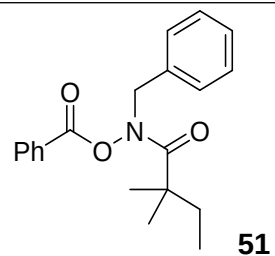
Actividad inhibidora de ferroptosis, actividad umbral 1uM, extrapolada:

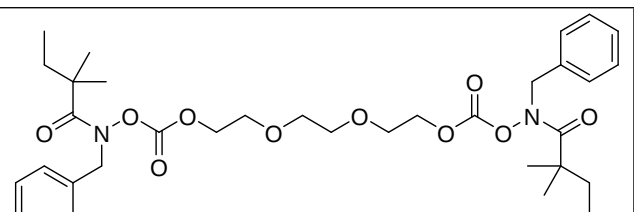
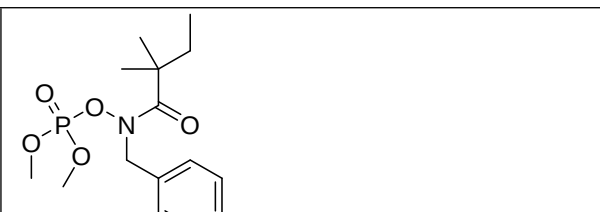
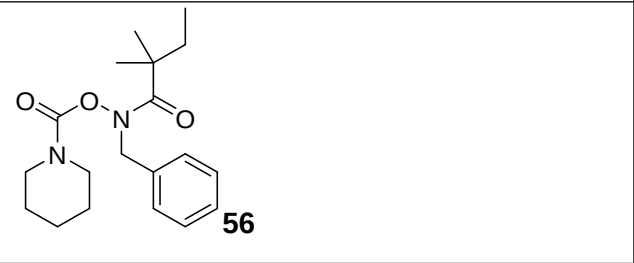
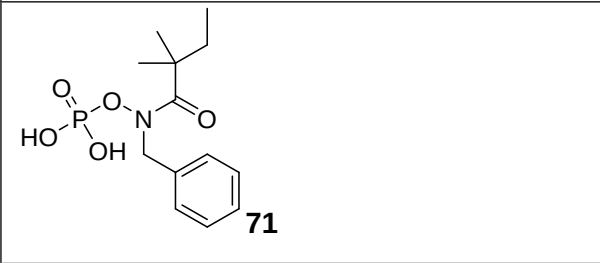
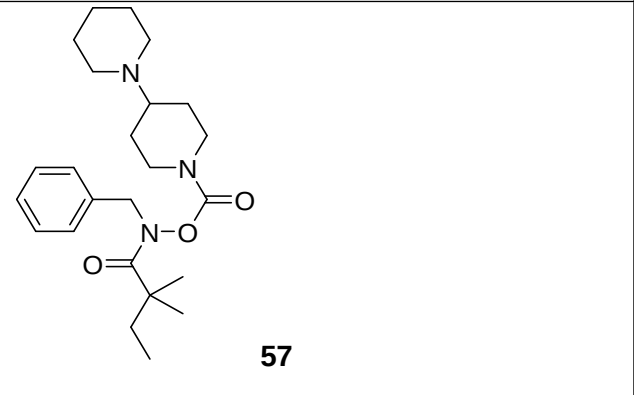
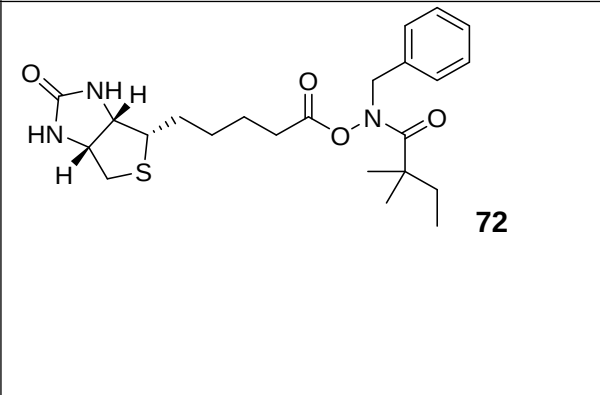
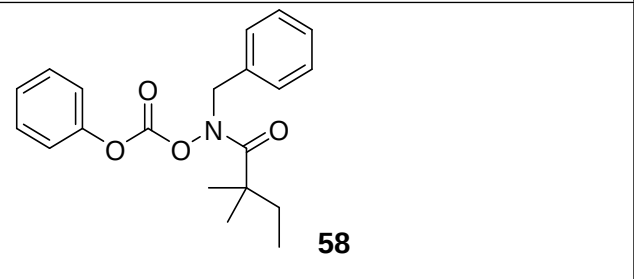
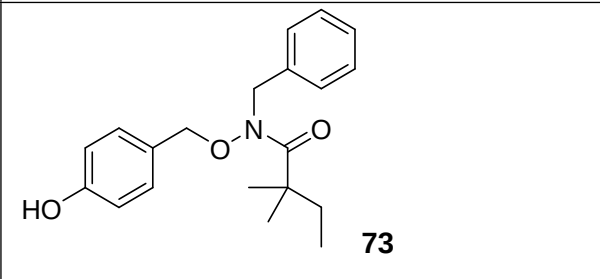
#	EC ₅₀	#	EC ₅₀	#	EC ₅₀
1	1-10uM	21	1-10uM	41	1-10uM
2	1-10uM	22	1-10uM	42	1-10uM
3	1-10uM	23	1-10uM	43	1-10uM
4	1-10uM	24	1-10uM	44	1-10uM
5	1-10uM	25	1-10uM	45	1-10uM
6	1-10uM	26	1-10uM	46	1-10uM
7	1-10uM	27	1-10uM	47	1-10uM

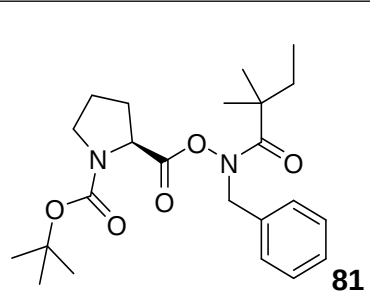
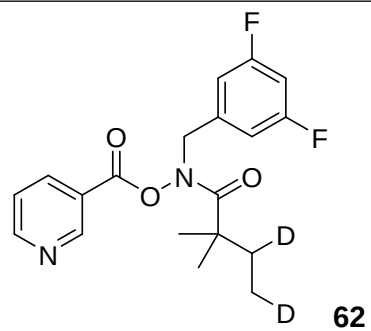
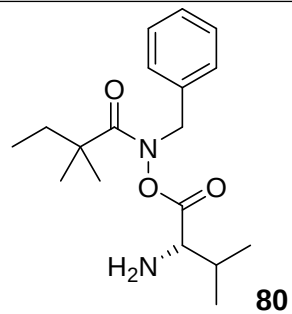
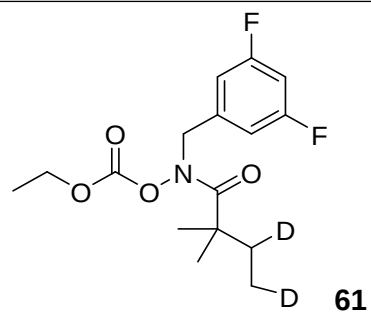
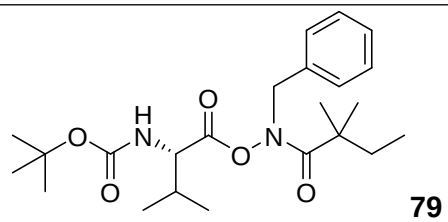
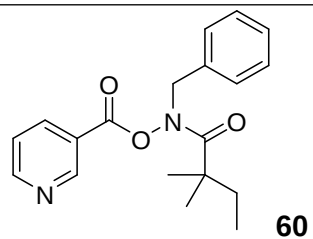
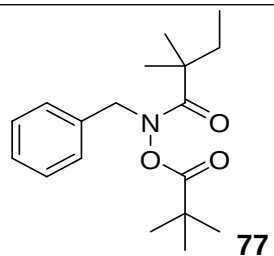
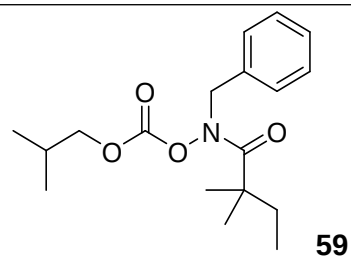
8	1-10uM	28	1-10uM	48	1-10uM
9	1-10uM	29	1-10uM	49	1-10uM
10	1-10uM	30	1-10uM	74	1-10uM
11	1-10uM	31	1-10uM	75	1-10uM
12	1-10uM	32	1-10uM	76	1-10uM
13	1-10uM	33	1-10uM	84	1-10uM
14	1-10uM	34	1-10uM	85	1-10uM
15	1-10uM	35	1-10uM	86	1-10uM
16	1-10uM	36	1-10uM		
17	1-10uM	37	1-10uM		
18	1-10uM	38	1-10uM		
19	1-10uM	39	1-10uM		
20	1-10uM	40	1-10uM		

Tabla 2. Profármacos activos:





 55	 70
 56	 71
 57	 72
 58	 73



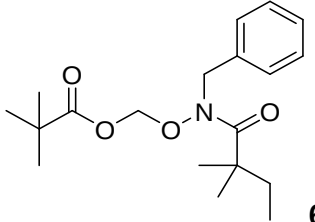
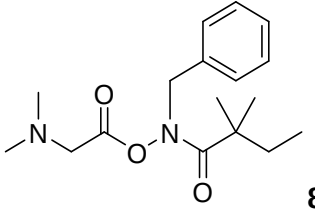
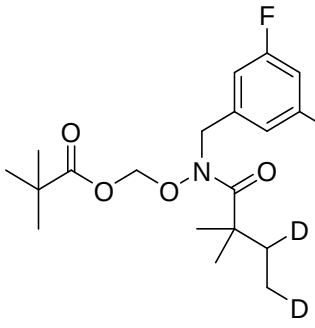
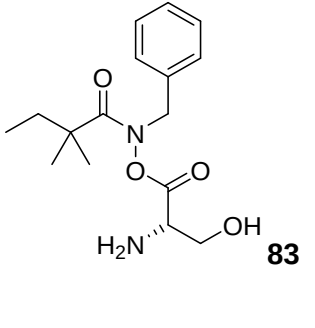
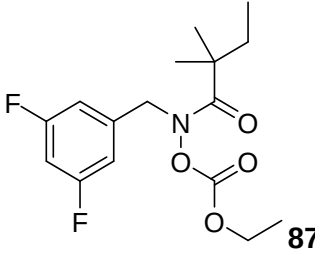
 63	 82
 64	 83
	 87

Tabla 2. Profármacos activos:

Compuesto			EC50(nM)
50	69.62	65	37.2

51	283.8	66	46.0
52	42.23	67	58.5
53	85.5	68	1620
54	465.7	69	weak
55	99.29	70	1695
56	weak	71	28.71
57	weak	72	159.3
58	45.1	73	489
59	44.8	77	6832
60	83.5	79	1432
61	127.5	80	24.24
62	45.3	81	3252
63	62.9	82	115.5
64	91.4	83	898
		87	67.8

Estabilidad metabólica mejorada del profármaco: microsoma hepático (L), hepatocito (H) y PK:

#	L	H	PK	#	L	H	PK	#	L	H	PK
50	+	+	+	62	+	+	+	74	+	+	+
51	+	+	+	63	+	+	+	75	+	+	+
52	+	+	+	64	+	+	+	76	+	+	+

53	+	+	+	65	+	+	+	77	+	+	+
54	+	+	+	66	+	+	+	78	+	+	+
55	+	+	+	67	+	+	+	79	+	+	+
56	+	+	+	68	+	+	+	80	+	+	+
57	+	+	+	69	+	+	+	81	+	+	+
58	+	+	+	70	+	+	+	82	+	+	+
59	+	+	+	71	+	+	+	83	+	+	+
60	+	+	+	72	+	+	+	87	+	+	+
61	+	+	+	73	+	+	+				

Datos representativos de estabilidad metabólica I; +, extrapolado:

Compuesto	Estabilidad del microsoma hepático					
	Humanos	Ratas	Ratones	Perros	Cerdo pequeño	Monos
	T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)
92	204.0	25.15	32.45	7.1	53.5	2.95
13	228	19.9	17.1	2.34	+	4.72
15	96.75	41.10	16.56	+	+	+
27	178.30	19.79	26.53	1.5	+	0.6
28	195.49	28.61	33.61	3.5	+	3.3

26	136	23.3	21.1	2.31	+	4.97
19	153.59	28.86	25.38	6.0	+	0.3

Datos de estabilidad metabólica representativos II, +, extrapolados:

Compuesto	Estabilidad de hepatocitos					
	Humanos	Ratas	Ratones	Perros	Cerdos pequeños	Monos
	T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)
92	73.1	14.2	24.4	13.9	23.1	18.9
13	152	28	20.1	12.8	21.2	24.9
15	+	+	+	+	+	+
27	+	+	+	+	+	+
28	+	+	+	+	+	+
26	109.6	33.36	20.98	8.43	ND	19.33
19	+	+	+	+	+	+

Datos PK representativos:

ID	SD rat. PO-10mg/kg		
	t _{1/2} (h)	AUC _{tot} (ng·h/ml)	F (%)

92	0.64	29.9	1.15
13	1.17^a	7525^a	62.8^a
15	4.884	923	20.3
27	0.92	78.6	5.29
28	0.617	318	14.8
26	2.85^a	8341^a	74.1^a

Nota: a: dosis de 60 mg / Kg de micropotencia.

Fecha PK representativa de compuestos profármacos:

Compuesto	Especie	Formulación	po, 10 mg/mL	
			AUC_{tot} (ng·h/ml)	F (%)
50	Rata	Canulación del conducto biliar (BDC)	380	13.5
60	Rata	Canulación del conducto biliar (BDC)	421	23.9
63	Rata	Canulación del conducto biliar (BDC)	443	25.8
61	Rata	Canulación del conducto biliar (BDC)	2393	163
62	Rata	Canulación del conducto biliar (BDC)	1378	103

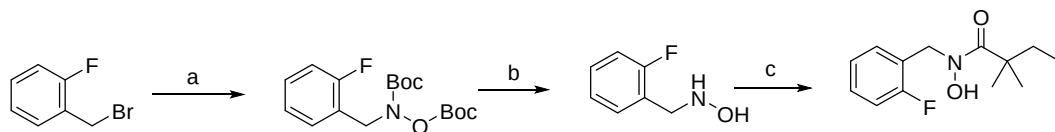
64	Rata	Canulación del conducto biliar (BDC)	1342	71.6
65	Rata	Canulación del conducto biliar (BDC)	1147	61.2
87	Rata	Canulación del conducto biliar (BDC)	1783	85

El IC50 representativo del ensayo de quinasas hRIP1 se correlacionó con nuestro IC50 del ensayo de necrosis celular:

Compuesto No	Ensayo de viabilidad celular, EC50 (nM)	Ensayo de quinasas RIP1 humana, IC50(nM)
13	<100nM	<100nM
35	1-1000nM	100-1000nM
20	<100nM	<100nM
38	1-10000nM	100-1000nM
84	<100nM	<100nM
86	1-1000nM	<100nM
24	1-1000nM	100-1000nM
48	1-10000nM	100-1000nM
23	1-1000nM	<100nM
16	1-1000nM	<100nM

Síntesis

Compuesto 1: Preparación de N- (2-fluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida:



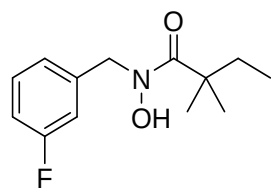
Reactivo y condiciones; (a) (terc-butoxicarbonil) oxycarbamato de terc-butilo, NaOH 1 N, TBAB, DCM; (b) TFA, DCM; (c) cloruro de 2,2-dimetilbutanoílo, ac. NaHCO₃, THF, H₂O.

Se disolvieron (70 mg) oxycarbamato de terc-butilo (terc-butoxicarbonil) y 1- (bromometil) -2-fluorobenceno (56,7 mg) en CH₂Cl₂ (7 ml). A la mezcla se añadió NaOH 1 M (0,33 ml) y bromuro de tetrabutilamonio (4,83 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se lavó con agua y se secó con Na₂SO₄, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar ((terc-butoxicarbonil) oxi) (2-fluorobencil) carbamato de terc-butilo (82 mg, 80%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,37 (m, 4 H), 4,52 (s, 2 H), 1,46 (s, 9 H), 1,44 (s, 9 H).

El intermedio anterior se disolvió en CH₂Cl₂ (2 ml), se añadió TFA (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró para dar N- (2-fluorobencil) hidroxilamina (80 mg) como una sal de TFA, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

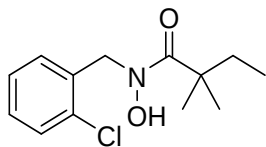
El intermedio anterior se disolvió en THF (3 ml) y agua (3 ml) y se añadió 1 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió a 0°C, se añadió cloruro de 2,2-dimetilbutanoílo (40 mg) y se agitó durante la noche. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto 1 (32 mg, rendimiento total 45%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.12 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 1,66 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,24 (s, 7 H), 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 240,3 (M + H +).

Compuesto 2: N- (3-fluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida:



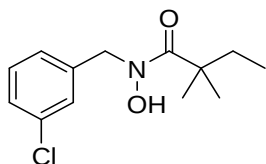
El compuesto del título 2 se preparó con un rendimiento del 35% a partir de (terc-butoxicarbonil) oxycarbamato de terc-butilo (70 mg), 1- (bromometil) -3-fluorobenceno (56,7 mg) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoílo (40,2 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 1,67 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,25 (s, 6 H), 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 240,4 (M + H +).

Compuesto 3: N- (2-clorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida:



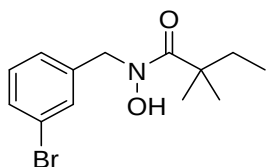
El compuesto del título 3 se preparó con un rendimiento del 33% a partir de (terc-butoxicarbonil) oxycarbamato de terc-butilo (70 mg), 1- (bromometil) -2-clorobenceno (61,5 mg) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoilo (40,2 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (dd, $J = 7.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 1.65 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.23 (s, 6 H), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 256,4 (M + H $^+$).

Compuesto 4: N- (3-clorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida:



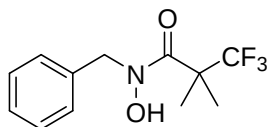
El compuesto del título 4 se preparó con un rendimiento del 30% a partir de (terc-butoxicarbonil) oxycarbamato de terc-butilo (70 mg), 1- (bromometil) -3-clorobenceno (61,5 mg) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoilo (40,2 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 - 7.26 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 1.67 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.25 (s, 6 H), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 256,3 (M + H $^+$).

Compuesto 5: N- (3-bromobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida:



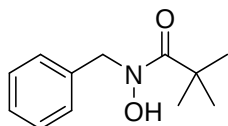
El compuesto del título 5 se preparó con un rendimiento del 30% a partir de (terc-butoxicarbonil) oxycarbamato de terc-butilo (70 mg), 1-bromo-3- (bromometil) benceno (75 mg) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoilo (40,2 mg) según al procedimiento descrito para el compuesto 1. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 1.67 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.24 (s, 6 H), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 300,2, 302,4 (M + H $^+$).

Compuesto 6: N-bencil-3,3,3-trifluoro-N-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida:



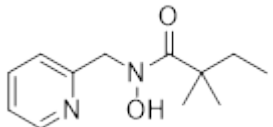
Se disolvió una mezcla de clorhidrato de n-bencilhidroxilamina (81,8 mg), ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico (80 mg) y clorhidrato de N- (3-dimetilaminopropil) -N'-etilcarbodiimida (147,2 mg). en DMF seca (2 ml) y se añadieron 0,27 ml de DIEA. Las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto 6. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,32 (m, 3H), 7,30-7,27 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 1,54 (s, 6H) . CL-EM (m / z) 262,2 (M + H +).

Compuesto 7: N-bencil-N-hidroxipivalamida:



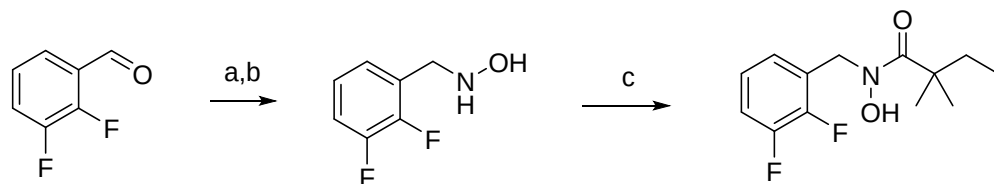
Se disolvió hidrócloruro de n-bencilhidroxilamina (50 mg) en 1 ml de THF / H₂O (1: 1) y 0,25 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. La solución se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de pivaloilo (37,5 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación por pre-TLC para dar el compuesto 7 (130 mg, 46%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 1,33 - 1,31 (m, 9H). CL-EM (m / z) 208,3 (M + H +).

Compuesto 8: N-hidroxi-2,2-dimetil-N- (piridin-2-ilmetil) butanamida:



El compuesto del título 8 se preparó con un rendimiento del 31% a partir de (terc-butoxicarbonil) oxycarbamato de terc-butilo (119 mg), 2- (bromometil) piridina (88 mg) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoilo (68 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 7,75 - 7,65 (m, 1 H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,24 - 7,16 (m, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 1,78 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,27 (s, 6 H), 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 223,5 (M + H +).

Compuesto 9: N- (2,3-difluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida:



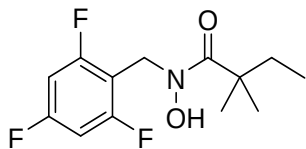
Reactivo y condiciones: (a): $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$; Na_2CO_3 ; (b): $\text{BH}_3 \text{ Py}$; (c) Cloruro de 2,2-dimetilbutanoílo, NaHCO_3 , THF / H_2O , 0°C 30 min, ta, 16 h.

Se agitaron 2,3-difluorobenzaldehído (400 mg, 2,81 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (215,15 mg, 3,10 mmol, 1,1 equiv.) a temperatura ambiente en una solución de mezcla (THF / EtOH / H_2O , 4/10/2 ml) durante 16 h. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar (E) -2,3-difluorobenzaldehído oxima como un sólido blanco que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional (400 mg). . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (s, 1 H), 7,52 - 7,47 (m, 1 H), 7,22 - 7,13 (m, 1 H), 7,08 (tdd, $J = 8,0, 4,8, 1,5 \text{ Hz}$, 1 H).

Se añadió gota a gota Una mezcla de (E) -2,3-difluorobenzaldehído oxima (400 mg) y complejo piridina-borano 8M (0,64 ml) en 5 ml de EtOH y 2 ml de THF, y se mantuvo por debajo de 5°C . HCl al 10% (6,5 ml). Luego, la mezcla se calentó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con Na_2CO_3 , se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar el producto bruto N-(2,3-difluorobencil) hidroxilamina (310 mg), que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

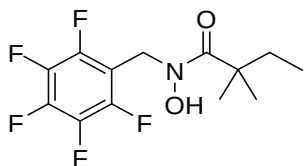
Se disolvió N- (2,3-difluorobencil) hidroxilamina (100 mg) en 2 ml de THF / H_2O (1: 1) y 0,44 ml de NaHCO_3 acuoso saturado. La solución se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de 2,2-dimetilbutanoílo (92 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto 9. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,03-7,13 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 1,67 (q, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 3H), 1,24 (s , 6H), 0,83 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 3H). CL-EM (m / z) 258,3 (M + H $^+$).

Compuesto 10: N-hidroxi-2,2-dimetil-N- (2,4,6-trifluorobencil) butanamida:



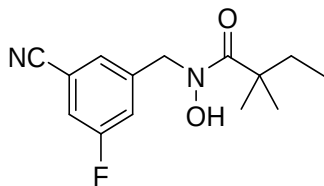
El compuesto del título 10 se preparó con un rendimiento del 30% a partir de 2,4,6-trifluorobenzaldehído (400 mg), clorhidrato de hidroxilamina (191 mg), complejo piridina-borano 8 M (0,625 ml) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoilo (125 mg) de acuerdo el procedimiento descrito para el compuesto 9. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6,61-6,69 (m, 2 H) , 4,96 (s, 2 H), 1,67 (q, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,24 (s, 6 H) , 0,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 276,3 (M + H +).

Compuesto 11: N-hidroxi-2,2-dimetil-N - ((perfluorofenil) metil) butanamida:



El compuesto del título 11 se preparó con un rendimiento del 33% a partir de 2,3,4,5,6-pentafluorobenzaldehído (400 mg), hidrocloreuro de hidroxilamina (156 mg), complejo piridina-borano 8 M (0,5 ml) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoilo (35 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 9. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,97 (s, 2H), 1,70 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,26 (s, 6H) , 0,84 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 312,3 (M + H +).

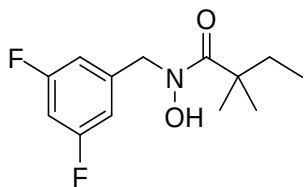
Compuesto 12: N- (3-ciano-5-fluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida:



El compuesto del título 12 se preparó con un rendimiento del 33% a partir de 3-fluoro-5-formilbenzonitrilo (400 mg), hidrocloreuro de hidroxilamina (232 mg), complejo piridina-borano 8 M (0,6 ml) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoilo (353 mg) de acuerdo con al procedimiento descrito para el compuesto 9.

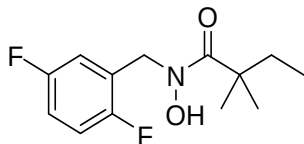
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,43 (s, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 1,69 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,27 (s, 6 H), 0,85 (t, J = 7,6 Hz, 3 H).
CL-EM (m / z) 265,4 (M + H ⁺).

Compuesto 13: N- (3,5-difluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida:



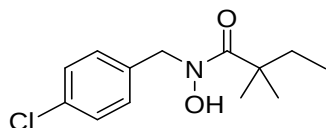
El compuesto del título 13 se preparó con un rendimiento del 43% a partir de 3,5-difluorobenzaldehído (400 mg), hidrocloreto de hidroxilamina (215,3 mg), complejo piridina-borano 8 M (0,7 ml) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoilo (360 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 9. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,76 (s, 1H), 7,09 (td, J = 9,4, 2,1 Hz, 1 H), 6,95 - 6,86 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 1,64 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,13 (s, 6 H), 0,72 (t, J = 7,5 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 258,4 (M + H ⁺).

Compuesto 14: N- (2,5-difluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida:



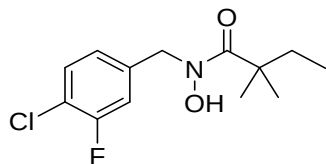
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43% a partir de 2,5-difluorobenzaldehído (400 mg), hidrocloreto de hidroxilamina (215,3 mg), complejo de piridina-borano 8 M (0,7 ml) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoilo (223 mg) según al procedimiento descrito para el compuesto 14. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,89-7,02 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 1,70 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,26 (s, 6H), 0,84 (t, J = 7,6 Hz, 3H). CL-EM (m / z) 258,3 (M + H ⁺).

Compuesto 15: N- (4-clorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida:



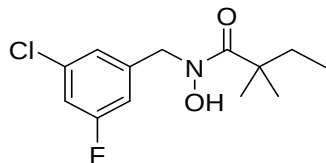
El compuesto del título 15 se preparó con un rendimiento del 40% a partir de 4-clorobenzaldehído (300 mg), hidrocloreto de hidroxilamina (163 mg), complejo piridina-borano 8 M (0,53 ml) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoilo (314 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito. para el compuesto 9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,31-7,34 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 1,68 (q, J = 7,6 Hz , 2 H), 1,25 (s, 6 H), 0,84 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 256,3 (M + H +).

Compuesto 16: N- (4-cloro-3-fluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida:



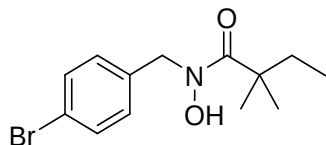
El compuesto del título 16 se preparó con un rendimiento del 61,4% a partir de N- (4-cloro-3-fluorobencil) hidroxilamina (300 mg) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoílo (252 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J = 2,0 Hz, 9,6 Hz, 1 H) 7,03-7,06 (m, 1 H), 4,85 (s, 2 H) , 1,68 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,26 (s, 6 H), 0,86 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 274,7 (M + H +).

Compuesto 17: N- (3-cloro-5-fluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida:



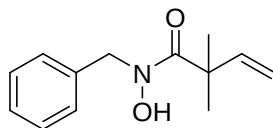
El compuesto del título 17 se preparó con un rendimiento del 65% a partir de N- (3-cloro-5-fluorobencil) hidroxilamina (300 mg) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoilo (252 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 9. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,10 (s, 1 H), 7,04 (dt, 1 H, $J = 2,0$ Hz, 8,4 Hz), 6,93-6,96 (m, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 1,68 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,27 (s, 6 H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 274,4 (M + H⁺).

Compuesto 18: N- (4-bromobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida:



El compuesto del título 18 se preparó con un rendimiento del 40% a partir de 4-bromobenzaldehído (400 mg), hidrocloreto de hidroxilamina (165 mg), complejo piridina-borano 8 M (0,56 ml) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoilo (358 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito. para el compuesto 9. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 1,66 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 1,24 (s, 6 H), 0,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 300,2, 302,3 (M + H⁺).

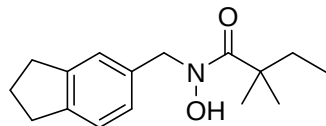
Compuesto 19: N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbut-3-enamida:



Se disolvió una mezcla de clorhidrato de n-bencilhidroxilamina (140 mg), ácido 2,2-dimetilbut-3-enoico (100 mg) y clorhidrato de N- (3-dimetilaminopropil) -N'-etilcarbodiimida (252 mg) en DMF seco (5 ml) y se añadieron 0,45 ml de DIEA. Las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación por pre-HPLC para dar el compuesto 19 (14 mg, 7,3%).

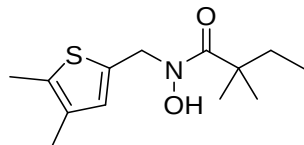
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 - 7,24 (m, 4 H), 6,03 (dd, $J = 17,7, 10,5$ Hz, 1 H), 5,08 (dt, $J = 13,5, 2,5$ Hz, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 1,36 (d, $J = 1,3$ Hz, 6 H). CL-EM (m / z) 220,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 20: N - ((2,3-dihidro-1H-inden-5-il) metil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida:



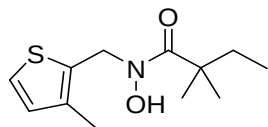
El compuesto del título 20 se preparó con un rendimiento del 40% a partir de 2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbaldehído (250 mg), hidrocloreto de hidroxilamina (130 mg), complejo piridina-borano 8M (0,35 ml) y 2,2- cloruro de dimetilbutanoílo (544 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 9. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,07 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 4,87 (s, 2H), 2,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H), 2,04-2,11 (m, 2H), 1,69 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,27 (s, 6 H), 0,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 262,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 21: N - ((4,5-dimetiltiofen-2-il) metil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida:



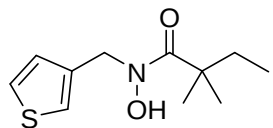
El compuesto del título 21 se preparó con un rendimiento del 86% a partir de N - ((4,5-dimetiltiofen-2-il) metil) hidroxilamina (200 mg) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoílo (189 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 9 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,72 (s, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,69 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 1,26 (s, 6 H), 0,85 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 256,14 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 22: N-hidroxi-2,2-dimetil-N - ((3-metiltiofen-2-il) metil) butanamida:



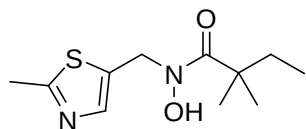
El compuesto del título 22 se preparó con un rendimiento del 15% a partir de N - ((3-metiltiofen-2-il) metil) hidroxilamina (200 mg) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoílo (284 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 9. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 9,76 (sa, 1 H), 7,28 (d, J = 8,2 MHz, 1 H), 6,81 (d, J = 5,76 Hz, 1 H), 4,56 (sa, 2 H), 1,68 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,25 (s, 6 H), 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). LC-MS (m / z) 242,4 (M + H⁺).

Compuesto 23: N-hidroxi-2,2-dimetil-N- (tiofen-3-ilmetil) butanamida:



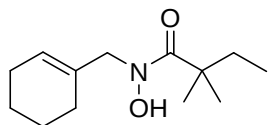
El compuesto del título 23 se preparó con un rendimiento del 15% a partir de N- (tiofen-3-ilmetil) hidroxilamina (200 mg) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoílo (289 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,32 (dd, J = 3,2 Hz, 5,2 Hz, 1 H), 7,23-7,24 (m, 1 H), 7,07 (dd, J = 1,2 Hz, 4,8 Hz, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 1,68 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,25 (s, 6 H), 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 228,3 (M + H⁺).

Compuesto 24: N-hidroxi-2,2-dimetil-N - ((2-metiltiazol-5-il) metil) butanamida:



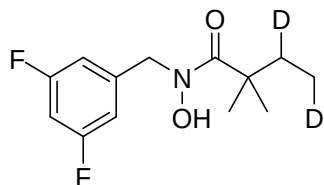
El compuesto del título 24 se preparó con un rendimiento del 29% a partir de (terc-butoxicarbonil) oxicarbamato de terc-butilo (185 mg), 5- (bromometil) -2-metiltiazol (140 mg) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoílo (130 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.36 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.74 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1,27 (s, 6 H), 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 243,3 (M + H⁺).

Compuesto 25: N- (ciclohex-1-en-1-ilmetil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida:



El compuesto del título 25 se preparó con un rendimiento del 28% a partir de (terc-butoxicarbonil) oxycarbamato de terc-butilo (275 mg), 1- (bromometil) ciclohex-1-eno (187 mg) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoílo (175 mg) según al procedimiento descrito para el compuesto 9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,63-5,66 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,03-2,07 (m, 2H), 1,91-1,95 (m, 2H), 1,67 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 3H). CL-EM (m / z) 226,3 (M + H⁺).

Compuesto 26: N- (3,5-difluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida-3,4-d₂:

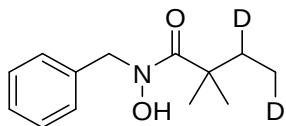


Se agitó ácido 2,2-dimetilbut-3-enoico (5,0 g) y óxido de platino (250 mg) en metan (2H) ol (25 ml) a temperatura ambiente en D₂ durante 3 horas. El catalizador se separó por filtración y se lavó con metan (2H) ol. El filtrado se concentró al vacío para dar ácido 2,2-dimetilbut-3-enoico-3,4-d₂ (5,0 g) RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,00 (s, 1H), 1,40-1,46 (m, 1 H), 1,04 (s, 6 H), 0,80 - 0,70 (m, 2 H).

En argón, se añadió cloruro de oxalilo (8,06 g, 63,5 mmol, 1,5 equiv.), a una solución de ácido 2,2-dimetilbut-3-enoico-3,4-d₂ (5,0 g, 42,3 mmol, 1 equiv.), en diclorometano (100 mL) durante un período de 20 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 h, luego se concentró al vacío para dar un cloruro de ácido intermedio, como un líquido de flujo libre amarillo claro. Una solución de N- (3,5-difluorobencil) hidroxilamina (6,12 g, 38,5 mmol) y Et₃N (10,6 ml) en DCM seco (87 ml) se enfrió a 0°C y el cloruro de ácido anterior en DCM seco (5 ml), fue añadido. Las mezclas se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EA / PE = 1/5) para dar el compuesto 26 (4,4 g, 44%) como un sólido blanco.

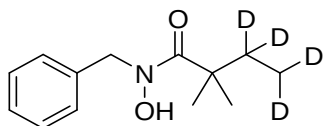
RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,77 (s, 1 H), 7,10 (tt, J = 9,4, 2,4 Hz, 1 H), 6,94 - 6,88 (m, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 1,65 - 1,57 (m, 1 H), 1,13 (s, 6 H), 0,74-0,68 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 260,3 (M + H⁺).

Compuesto 27: N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida-3,4-d₂:



El compuesto del título 27 se preparó con un rendimiento del 43% a partir de clorhidrato de n-bencilhidroxilamina (250 mg) y cloruro de 2,2-dimetilbutanoil-3,4-d₂ (258,5 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 26, DMSO) δ 9.55 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 1.60 (dt, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 1.12 (s, 6 H), 0.71 (q, J = 7.2 Hz, 2 H). CL-EM (m / z) 224,3 (M + H +).

Compuesto 28: N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida-3,3,4,4-d₄:

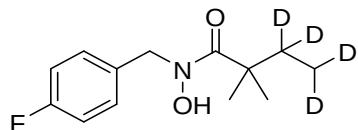


Se agitó ácido 2,2-dimetilbut-3-inoico (200 mg) e hidróxido de paladio (10 mg) en metan (2H) ol (2 ml) a temperatura ambiente en D₂ durante 3 horas. El catalizador se separó por filtración y se lavó con metan (2H) ol. El filtrado se concentró al vacío para dar ácido 2,2-dimetilbutanoico-3,3,4,4-d₄ (156 mg, 75%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,22 - 1,17 (m, 6H), 0,90 - 0,84 (m, 1 H).

En argón, se añadió cloruro de oxalilo (0,17 ml) a una solución de ácido 2,2-dimetilbutanoico-3,3,4,4-d₄ (156 mg) en diclorometano (2 ml) durante un período de 2 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 h, luego se concentró al vacío para dar un cloruro de ácido intermedio, como un líquido de flujo libre amarillo claro, que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación.

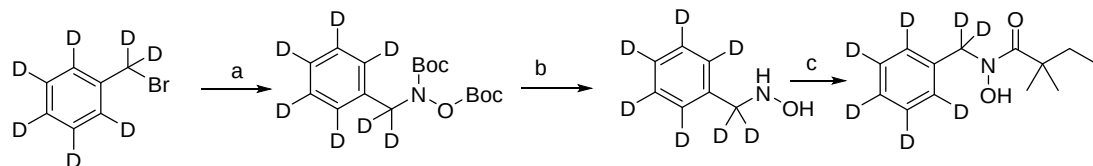
Se enfrió una solución de clorhidrato de n-bencilhidroxilamina (207 mg) en DCM seco (5 ml) a 0°C y se añadió el cloruro de ácido anterior en DCM seco (2 ml). Las mezclas se agitaron durante 1 h ya temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EA / PE = 1/5) para dar el compuesto 28 (99 mg, 34%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 - 7,27 (m, 5H), 4,90 (s, 2H), 1,25 (s, 6H), 0,85 - 0,78 (m, 1H). CL-EM (m / z) 226,3 (M + H +).

Compuesto 29: N- (4-fluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida-3,3,4,4-d₄:



El compuesto del título 29 se preparó con un rendimiento del 30,1% a partir de N- (4-fluorobencil) hidroxilamina (235 mg), ácido 2,2-dimetilbutanoico-3,3,4,4-d4 (220 mg) y cloruro de oxalilo (349 mg)) según el procedimiento descrito para el compuesto 28. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,27-7,31 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 1,25 (s, 6 H), 0,79-0,83 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 244,4 (M + H ⁺).

Compuesto 30: N-hidroxi-2,2-dimetil-N - ((fenil-d5) metil-d2) butanamida:

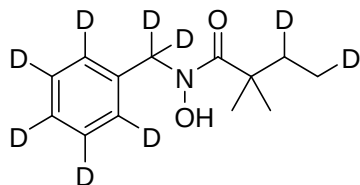


Reactivo y condiciones: (a) (terc-butoxicarbonil) oxicarbamato de terc-butilo, NaOH 1 N, TBAB, DCM; (b) TFA, DCM; (c) cloruro de 2,2-dimetilbutanoílo, ac. NaHCO₃, THF, H₂O. Se disolvieron (400 mg) oxicarbamato de terc-butilo (terc-butoxicarbonil) y 1- (bromometil-d₂) benceno-2,3,4,5,6-d₅ (100 mg) en CH₂Cl₂ (4 ml). La mezcla se añadió NaOH 1 M (2 ml) y bromuro de tetrabutilamonio (25,2 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se lavó con agua y se secó con Na₂SO₄, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar ((terc-butoxicarbonil) oxi) ((fenil-d₅) metil-d₂) carbamato de terc-butilo (510 mg, 99%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (s, 9 H), 1,44 (s, 9 H).

El intermedio anterior se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml), se añadió TFA (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró para dar N- (2,3,5-trifluorobencil) hidroxilamina (354 mg) como una sal de TFA, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

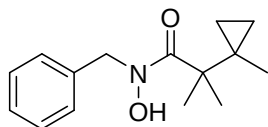
El intermedio anterior se disolvió en THF (2,5 ml) y agua (2,5 ml) y se añadió 1 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfrió a 0°C, se añadió cloruro de 2,2-dimetilbutanoílo (0,24 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto 30 (124 mg, rendimiento total 35%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,67 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,25 (s, 6 H), 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 229,4 (M + H ⁺).

Compuesto 31: N-hidroxi-2,2-dimetil-N - ((fenil-d5) metil-d2) butanamida-3,4-d2:



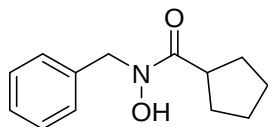
El compuesto del título 31 se preparó con un rendimiento del 18% a partir de N - ((fenil-d5) metil-d2) hidroxilamina (552 mg), ácido 2,2-dimetilbutanoico-3,4-d2 (550 mg) y oxalil cloruro (886 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 30. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,66-1,69 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 0,83-0,89 (m, 2H)). CL-EM (m / z) 231,4 (M + H ⁺).

Compuesto 32: N-bencil-N-hidroxi-2-metil-2- (1-metilciclopropil) propanamida:



En argón, se añadió cloruro de oxalilo (102,3 mg, 0,732 mmol, 2,2 equiv.) a una solución de ácido 2-metil-2- (1-metilciclopropil) propanoico (52 mg, 0,366 mmol, 1 equiv) en diclorometano (2 ml) durante un período de 2 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró al vacío para dar un cloruro de ácido intermedio, como un líquido de flujo libre de color amarillo claro. Se disolvió una solución de hidrocloreuro de n-bencilhidroxilamina (58,4 mg, 0,366 mmol) en 1 ml de THF / H₂O (1: 1, v / v) y 0,22 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. La solución se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de 2-metil-2- (1-metilciclopropil) propanoílo (59 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto 32 (136 mg, 40%) s sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 - 7,24 (m, 5 H), 5,04 (s, 2 H), 1,14 (s, 6 H), 1,03 (s, 3 H), 0,71 - 0,66 (m, 2 H), 0,39 (q, J = 4,8 Hz, 2 H). CL-EM (m / z) 248,4 (M + H ⁺).

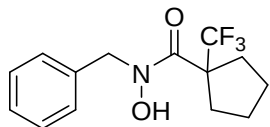
Compuesto 33: N-bencil-N-hidroxyciclopentanocarboxamida:



Se disolvió hidrocloreuro de n-bencilhidroxilamina (100 mg) en 2 ml de THF / H₂O (1: 1) y 0,4 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. La solución se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de ciclopentanocarbonilo (91,5 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto 33. (59 mg, 43%).

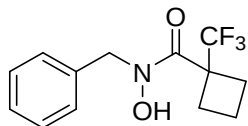
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,33-7,39 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 3H), 4,88 (s, 2H), 2,84-2,90 (m, 1H), 1,74-1,92 (m, 6 H), 1,54-1,63 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 220,3 (M + H $^+$).

Compuesto 34: N-bencil-N-hidroxi-1- (trifluorometil) ciclopentano-1-carboxamida:



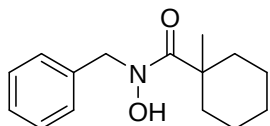
El compuesto del título 34 se preparó con un rendimiento del 28% a partir de clorhidrato de n-bencilhidroxilamina (72 mg), ácido 1- (trifluorometil) ciclopentano-1-carboxílico (100 mg) y cloruro de oxalilo (104 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto. 32. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,31-7,40 (m, 3H), 7,27-7,30 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 2,43-2,50 (m, 2H), 2,14 -2,21 (m, 2 H), 1,64-1,75 (m, 4 H). CL-EM (m / z) 288,3 (M + H $^+$).

Compuesto 35: N-bencil-N-hidroxi-1- (trifluorometil) ciclobutano-1-carboxamida:



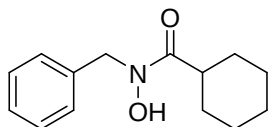
El compuesto del título 35 se preparó con un rendimiento del 30% a partir de clorhidrato de n-bencilhidroxilamina (48 mg), ácido 1- (trifluorometil) ciclobutano-1-carboxílico (50 mg) y cloruro de oxalilo (113 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto. 32. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 - 7,29 (m, 3 H), 7,30 - 7,25 (m, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 2,73 (dd, J = 22,8, 10,0 Hz, 2 H), 2,50 (t, J = 10,2 Hz, 2 H), 2,16 - 2,02 (m, 1 H), 1,91 - 1,78 (m, 1 H). CL-EM (m / z) 274,3 (M + H $^+$).

Compuesto 36: N-bencil-N-hidroxi-1-metilciclohexano-1-carboxamida:



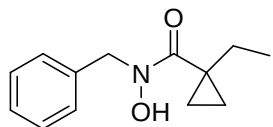
El compuesto del título 36 se preparó con un rendimiento del 19,2% a partir de clorhidrato de n-bencilhidroxilamina (100 mg), ácido 1-metilciclohexano-1-carboxílico (100 mg) y cloruro de oxalilo (134 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 32. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,35-7,39 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H), 1,46-1,57 (m, 5H), 1,33-1,41 (m, 3H), 1,25 (s, 3H). CL-EM (m / z) 248,3 (M + H $^+$).

Compuesto 37: N-bencil-N-hidroxiciclohexanocarboxamida:



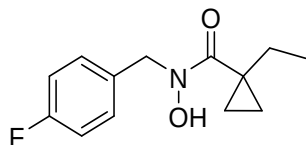
El compuesto del título 37 se preparó con un rendimiento del 30,2% a partir de hidrocloreto de n-bencilhidroxilamina (229 mg), ácido ciclohexanocarboxílico (300 mg) y cloruro de oxalilo (519,46 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 32. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41 - 7,25 (m, 5 H), 4,84 (s, 2 H), 2,52-2,36 (m, 1 H), 1,87 - 1,41 (m, 7 H), 1,36 - 1,12 (m, 3 H). CL-EM (m / z) 243,3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 38: N-bencil-1-etil-N-hidroxiciclopropano-1-carboxamida:



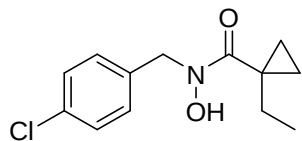
El compuesto del título 38 se preparó con un rendimiento del 53% a partir de clorhidrato de n-bencilhidroxilamina (254 mg), ácido 1-etilciclopropano-1-carboxílico (200 mg) y cloruro de oxalilo (334 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 32. (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.15 (brs, ^1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 3H), 5.01 (s, 2H), 1.55 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.01 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,98-0,99 (m, 2 H), 0,65-0,68 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 220,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 39: 1-etil-N- (4-fluorobencil) -N-hidroxiciclopropano-1-carboxamida:



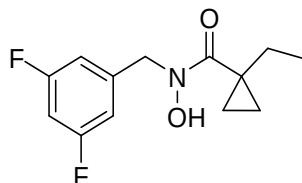
El compuesto del título 39 se preparó con un rendimiento del 27% a partir de N- (4-fluorobencil) hidroxilamina (230 mg) y cloruro de 1-etilciclopropano-1-carbonilo (222 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 32. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3).) δ (ppm): 7.26-7.29 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 1.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0,97-0,98 (m, 2 H), 0,66-0,69 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 238,3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 40: N- (4-clorobencil) -1-etil-N-hidroxiciclopropano-1-carboxamida:



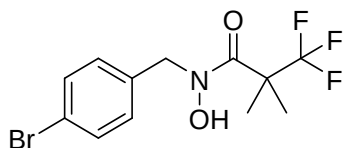
El compuesto del título 40 se preparó con un rendimiento del 20% a partir de N- (4-clorobencil) hidroxilamina (247 mg) y cloruro de 1-etilciclopropano-1-carbonilo (230 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 32. RMN ^1H (400 MHz), CDCl_3) δ (ppm): 7.33-7.37 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 1.53 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 0,96-0,99 (m, 2 H), 0,66-0,68 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 254,7 (M + H $^+$).

Compuesto 41: N- (3,5-difluorobencil) -1-etil-N-hidroxiciclopropano-1-carboxamida:



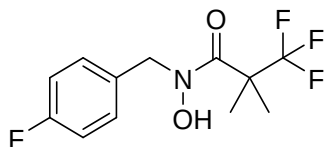
El compuesto del título 41 se preparó con un rendimiento del 7,5% a partir de N- (3,5-difluorobencil) hidroxilamina (247 mg) y cloruro de 1-etilciclopropano-1-carbonilo (230 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 32. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,81-6,86 (m, 2 H), 6,73-6,79 (m, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 1,52 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,00 (t , J = 7,6 Hz, 3 H), 0,96-0,98 (m, 2 H), 0,66-0,69 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 256,3 (M + H $^+$).

Compuesto 42: N- (4-bromobencil) -3,3,3-trifluoro-N-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida:



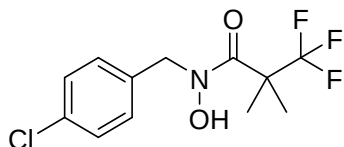
El compuesto del título 42 se preparó con un rendimiento del 7,5% a partir de N- (4-bromobencil) hidroxilamina (247 mg) y cloruro de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoilo (230 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 32. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,48-7,52 (m, 2 H), 7,17-7,20 (m, 2 H), 4,83 (s, 2 H), 1,54 (s, 6 H). CL-EM (m / z) 240,1, 242,2 (M + H $^+$).

Compuesto 43: 3,3,3-trifluoro-N- (4-fluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida:



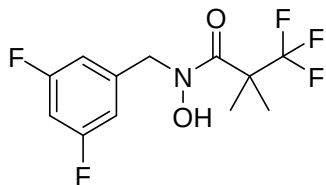
El compuesto del título 43 se preparó con un rendimiento del 27% a partir de N- (4-fluorobencil) hidroxilamina (162 mg) y cloruro de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoilo (223 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para compuesto 32. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,27-7,29 (m, 2H), 7,03-7,07 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 1,54 (s, 6H). CL-EM (m / z) 280,3 (M + H $^+$).

Compuesto 44: N- (4-clorobencil) -3,3,3-trifluoro-N-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida:



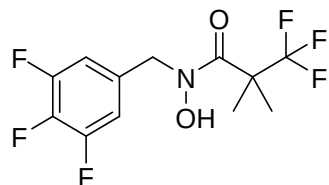
El compuesto del título 44 se preparó con un rendimiento del 33% a partir de N- (4-clorobencil) hidroxilamina (271 mg) y cloruro de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoilo (330 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 32 RMN. ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,33-7,36 (m, 2H), 7,23-7,25 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 1,54 (s, 6H). CL-EM (m / z) 296,7 (M + H $^+$).

Compuesto 45: N- (3,5-difluorobencil) -3,3,3-trifluoro-N-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida:



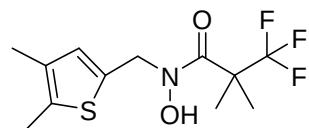
El compuesto del título 45 se preparó con un rendimiento del 34% a partir de N- (3,5-difluorobencil) hidroxilamina (183 mg) y cloruro de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoilo (223 mg) de acuerdo con procedimiento descrito para el compuesto 32. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,82-6,84 (m, 2H), 6,74-6,80 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 1,55 (s, 6H). CL-EM (m / z) 298,3 (M + H $^+$).

Compuesto 46: 3,3,3-trifluoro-N-hidroxi-2,2-dimetil-N- (3,4,5-trifluorobencil) propenamida:



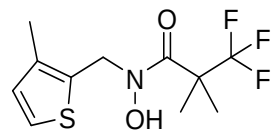
El compuesto del título 46 se preparó con un rendimiento del 34% a partir de N- (3,4,5-trifluorobencil) hidroxilamina (305 mg) y cloruro de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoilo (330 mg) de acuerdo con el procedimiento delineado para el compuesto 32. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,95 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 6,44 (brs, 1H), 4,79 (s, 2H), 1,54 (s, 6H). CL-EM (m / z) 316,3 (M + H $^+$).

Compuesto 47: N - ((4,5-dimetiltiofen-2-il) metil) -3,3,3-trifluoro-N-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida:



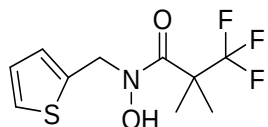
El compuesto del título 47 se preparó con un rendimiento del 14% a partir de N - ((4,5-dimetiltiofen-2-il) metil) hidroxilamina (200 mg) y cloruro de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoilo (244 mg), de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 32. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,72 (s, 1 H), 6,09 (sa, 1H), 4,89 (s, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,54 (s, 6 H). CL-EM (m / z) 276,3 (M + H $^+$).

Compuesto 48: 3,3,3-trifluoro-N-hidroxi-2,2-dimetil-N - ((3-metiltiofen-2-il) metil) propanamida:



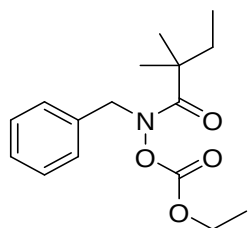
El compuesto del título 48 se preparó con un rendimiento del 8,2% a partir de N - ((3-metiltiofen-2-il) metil) hidroxilamina (150 mg) y cloruro de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoilo (168 mg) según al procedimiento descrito para el compuesto 32. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,20 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,54 (s, 6 H). CL-EM (m / z) 282,3 (M + H $^+$).

Compuesto 49: 3,3,3-trifluoro-N-hidroxi-2,2-dimetil-N- (tiofen-2-ilmetil) propanamida:



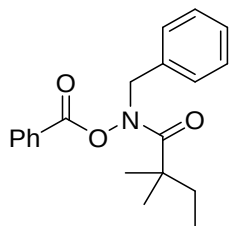
El compuesto del título 49 se preparó con un rendimiento del 5% a partir de N- (tiofen-2-ilmetil) hidroxilamina (100 mg) y cloruro de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoilo (170 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para compuesto 32. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,28-7,30 (m, 1H), 7,05-7,06 (m, 1 H), 6,98-7,00 (m, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 1,53 (s, 6 H). CL-EM (m / z) 268,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Compuesto 50: N-bencil-N - ((etoxicarbonil) oxi) -2,2-dimetilbutanamida:



Se le añadió carbonocloridato de etilo (130,2 mg, 1,2 mmol) a una solución enfriada de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (221 mg, 1 mmol) y DIEA (0,25 ml, 1,5 mmol) en 5 ml de DCM seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se extrajo con DCM y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EA / PE = 1/10) para dar el compuesto 50 (243 mg, 83%) como un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32 - 7,25 (m, 5 H), 4,90 (s, 2 H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,55 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,16 (s, 6 H), 0,78 (t, J = 7,5 Hz, 3 H). LC-MS (m / z) 294,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

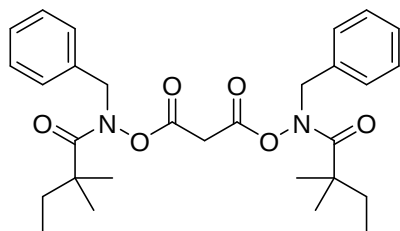
Compuesto 51: N- (benzoiloxi) -N-bencil-2,2-dimetilbutanamida:



El compuesto del título 51 se preparó con un rendimiento del 65% a partir de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (221 mg, 1 mmol), cloruro de benzoílo (168 mg, 1,2 mmol), DIEA (0,25 ml, 1,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 50.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,19 - 8,15 (m, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 2H), 7,64 (ddd, J = 7,1, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,32 - 7,29 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 1,55 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,18 (s, 6H), 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL-EM (m/z) 326,4 ($M+H^+$).

Compuesto 52: N, N'- (malonilbis (oxi)) bis (N-bencil-2,2-dimetilbutanamida):

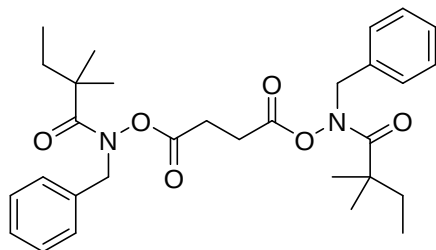


Se le añadió dicloruro de malonilo (140,95 mg, 0,5 mmol) a una solución enfriada de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (221 mg, 1 mmol) y piridina (158,2 mg, 2 mmol) en 3 ml de DCM seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se extrajo con DCM y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EA / PE = 1/10) para dar el compuesto (237,5 mg, 83%) como un aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,27-7,29 (m, 6 H), 7,22-7,24 (m, 4 H), 4,87 (s, 4 H), 3,41 (s, 2 H), 1,52 (q, J = 7,6 Hz, 4 H), 1,15 (s, 12 H), 0,80 (t, J = 7,6 Hz, 6 H).

CL-EM (m/z) 511,6 ($M + H^+$).

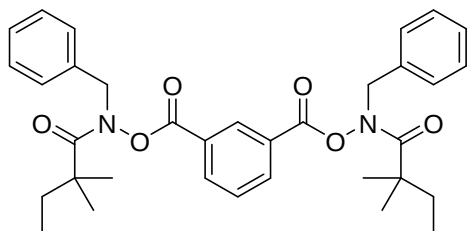
Compuesto 53: N, N'- (succinilbis (oxi)) bis (N-bencil-2,2-dimetilbutanamida):



El compuesto del título 53 se preparó con un rendimiento del 85% a partir de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (221 mg, 1 mmol), dicloruro de succinilo (72 mg, 0,5 mmol) y piridina (158,2 mg, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 52.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 - 7,25 (m, 4 H), 4,87 (s, 2 H), 2,63 (s, 2 H), 1,53 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,15 (s, 6 H), 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 525,7 ($\text{M} + \text{H}^+$).

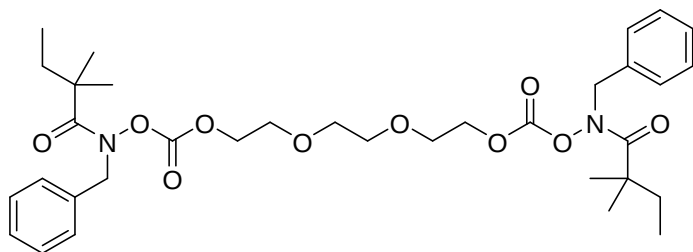
Compuesto 54: N, N' - (isoftaloilbis (oxi)) bis (N-bencil-2,2-dimetilbutanamida):



El compuesto del título 54 se preparó con un rendimiento del 78% a partir de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (221 mg, 1 mmol), dicloruro de isoftaloilo (101 mg, 0,5 mmol) y piridina (158,2 mg, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 52.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 2 H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,19 - 7,16 (m, 10 H), 4,93 (s, 4 H), 1,42 (q, J = 7,5 Hz, 4 H), 1,06 (s, 12 H), 0,72 (t, J = 7,5 Hz, 6 H). CL-EM (m / z) 573,7 ($\text{M} + \text{H}^+$).

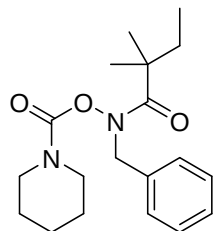
Compuesto 55: N, N' - (2,5,8,11-tetraoxadodecanodioilbis (oxi)) bis (N-bencil-2,2-dimetilbutanamida):



El compuesto del título 55 se preparó con un rendimiento del 22% a partir de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (221 mg, 1 mmol), (etano-1,2-diilbis (oxi)) bis (etano-2,1-diil) bis (carbonocloridato) (137,5 mg, 0,5 mmol) y piridina (0,12 ml, 1,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito

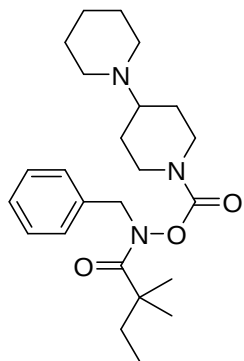
para el compuesto 52. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,27-7,33 (m, 10 H), 4,91 (s, 4 H), 4,29-4,42 (m, 6 H), 3,67-3,74 (m, 6 H), 1,56 (q, $J = 7,6$ Hz, 4 H), 1,17 (s, 12 H), 0,78 (t, $J = 7,6$ Hz, 6 H). CL-EM (m / z) 645,8 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 56: N-bencil-2,2-dimetil-N - ((piperidin-1-carbonil) oxi) butanamida:



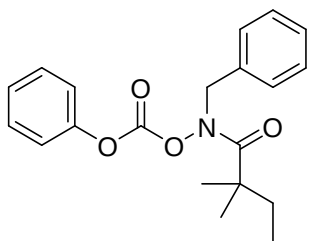
El compuesto del título 56 se preparó con un rendimiento del 93% a partir de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (221 mg, 1 mmol), cloruro de piperidina-1-carbonilo (177,12 mg, 1,2 mmol), DIEA (0,33 ml, 2,0 mmol) según el procedimiento descrito para el compuesto 50. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,26-7,34 (m, 5H), 3,47 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 1,54-1,59 (m, 6 H), 1,36-1,46 (m, 2 H), 1,17 (s, 6 H), 0,81 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 333,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 57: N - (([1,4'-bipiperidina] -1'-carbonil) oxi) -N-bencil-2,2-dimetilbutanamida:



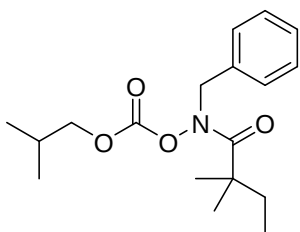
El compuesto del título 57 se preparó con un rendimiento del 83% a partir de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (221 mg, 1 mmol), clorhidrato de 1-clorocarbonil-4-piperidinopiperidina (320,64 mg, 1,2 mmol) y DIEA (0,6 ml) según el procedimiento descrito para el compuesto 50. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,27-7,32 (m, 3H), 7,23-7,25 (m, 2H), 4,25-4,40 (m, 1H), 3,85-4,00 (m, 1H), 3,58-3,69 (m, 2H), 3,16-3,21 (m, 1H), 2,91-3,03 (m, 2H), 2,80-2,86 (m, 2H), 2,25 (d, $J = 11,2$ Hz, 2 H), 1,96-2,17 (m, 4 H), 1,57-1,68 (m, 3 H), 1,50-1,54 (m, 5 H), 1,14 (s, 6 H), 0,81 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). CL-EM (m / z) 416,6 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 58: N-bencil-2,2-dimetil-N - ((fenoxicarbonil) oxi) butanamida:



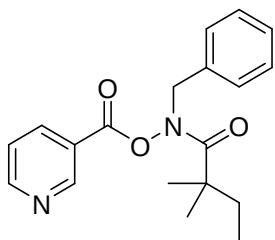
El compuesto del título 58 se preparó con un rendimiento del 54% a partir de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (330 mg, 1,49 mmol), carbonocloridato de fenilo (349,4 mg, 1,79 mmol) y TEA (0,41 ml, 2,98 mmol) según el procedimiento descrito para el compuesto 50. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 - 7,25 (m, 8H), 7,12 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 1,64 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,24 (s, 6 H), 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 342,4 (M + H $^+$).

Compuesto 59: N-bencil-N - ((isobutoxicarbonil) oxi) -2,2-dimetilbutanamida:



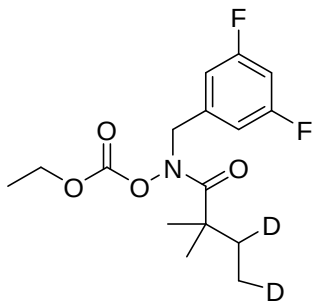
El compuesto del título 59 se preparó con un rendimiento del 96% a partir de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (330 mg, 1,49 mmol), carbonocloridato de isobutilo (304 mg, 1,79 mmol) y TEA (0,41 ml, 2,98 mmol) según el procedimiento descrito para el compuesto 50. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 - 7,25 (m, 5H), 4,90 (s, 2H), 4,02 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,98 (dp, J = 13,4, 6,7 Hz, 1 H), 1,55 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,16 (s, 6 H), 0,94 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,77 (t, J = 7,5 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 322,4 (M + H $^+$).

Compuesto 60: N-bencil-2,2-dimetil-N- (nicotinoiloxi) butanamida:



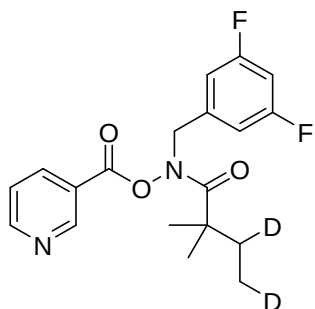
El compuesto del título 60 se preparó con un rendimiento del 56% a partir de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (221 mg, 1 mmol), clorhidrato de cloruro de piridina-3-carbonilo (178 mg, 1 mmol) y TEA (0,42 ml), 3 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 50. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,11 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 8,86 (dd, $J = 1,6$ Hz, 4,8 Hz, 1 H), 8,23 (dt, $J = 2,0$ Hz, 8,0 Hz, 1 H), 7,47 (ddd, $J = 0,8$ Hz, 5,2 Hz, 5,6 Hz, 1 H), 7,28-7,31 (m, 5 H), 5,04 (s, 2 H), 1,56 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 1,19 (s, 6 H), 0,84 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 327,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 61: N- (3,5-difluorobencil) -N - ((etoxicarbonil) oxi) -2,2-dimetilbutanamida-3,4-d2:



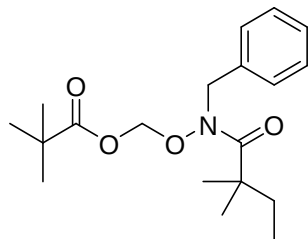
El compuesto del título 61 se preparó con un rendimiento del 17% a partir de N- (3,5-difluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida-3,4-d2 (170 mg, 0,66 mmol), carbonocloridato de etilo (106 mg, 0,99 mmol), TEA (0,13 ml, 0,99 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 50. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,89 - 6,81 (m, 2H), 6,72 (tt, $J = 8,9$, 2,3 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 (s, 6H), 0,83-0,78 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 332,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 62: N- (3,5-difluorobencil) -2,2-dimetil-N- (nicotinoiloxi) butanamida-3,4-d2:



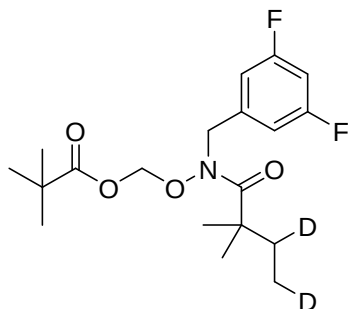
El compuesto del título 62 se preparó con un rendimiento del 67% a partir de N- (3,5-difluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida-3,4-d₂ (200 mg, 0,77 mmol), cloruro de piridina-3-carbonilo clorhidrato (150 mg, 0,84 mmol) y TEA (0,22 ml, 1,54 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 50. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,20 (s, 1H), 8,89 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.28 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.71-6.77 (m, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 1,53-1,59 (m, 1 H), 1,20 (s, 6 H), 0,82-0,86 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 365,4 (M + H⁺).

Compuesto 63: ((N-bencil-2,2-dimetilbutanamido) oxi) metil pivalato:



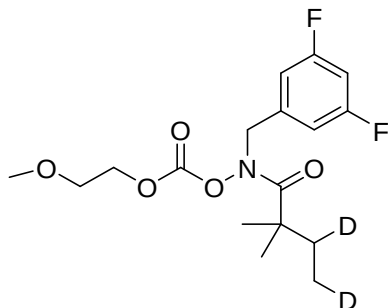
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó con N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (880 mg, 4 mmol), K₂CO₃ (1,1 g, 8 mmol) y DMF (10 ml). La solución resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A esto le siguió la adición de pivalato de clorometilo (1,8 g, 12 mmol) en DMF (5 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante otras 4 h. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EA / PE = 1/20) para dar el compuesto 63 (100 mg, 7,4%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,27-7,33 (m, 4 H), 7,22-7,25 (m, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 4,92 (s, 2 H), 1,61 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,20 (s, 9 H), 1,19 (s, 6 H), 0,75 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 336,4 (M + H⁺).

Compuesto 64: ((N- (3,5-difluorobencil) -2,2-dimetilbutanamido-3,4-d₂) oxi) metil pivalato:



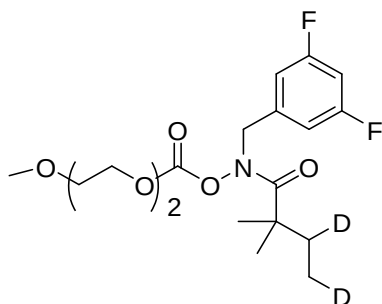
El compuesto del título 64 se preparó con un rendimiento del 12,5% a partir de N- (3,5-difluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida-3,4-d2 (150 mg, 0,58 mmol), pivalato de clorometilo (173 mg, 1,16 mmol), Cs₂CO₃ (282 mg, 0,87 mmol) y piridina (22,8 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 63. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,82-6,87 (m, 2H), 6,67-6,73 (m, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 1,58-1,62 (m, 1 H), 1,20 (s, 6 H), 1,19 (s, 9 H), 0,75-0,79 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 374,4 (M + H ⁺).

Compuesto 65: N- (3,5-difluorobencil) -N - (((2-metoxietoxi) carbonil) oxi) -2,2-dimetilbutanamida-3,4-d2:



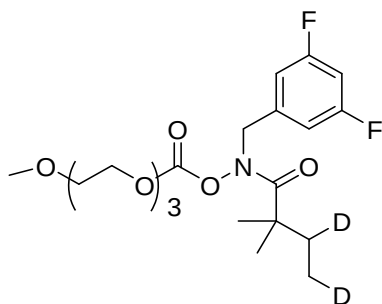
El compuesto del título 65 se preparó con rendimiento a partir de N- (3,5-difluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida-3,4-d2 (150 mg, 0,58 mmol), carbonocloridato de 2-metoxietilo (173 mg, 1,16 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 50. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,86 - 6,79 (m, 2H), 6,70 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,45 - 4,40 (m, 2 H), 3,64 - 3,59 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 1,57-1,51 (m, 1 H), 1,16 (s, 6 H), 0,81 - 0,73 (m, 2 H). CL-EM (m / z) 362,4 (M + H ⁺).

Compuesto 66: N- (3,5-difluorobencil) -N - (((2- (2 metoxietoxi) etoxi) carbonil) oxi) -2,2-dimetilbutanamida-3,4-d2:



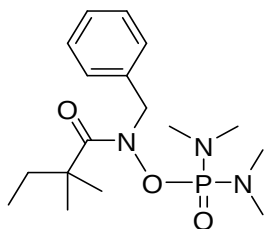
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2- (2-metoxietoxi) etan-1-ol (360 mg, 3 mmol), piridina (284 mg, 3,6 mmol) y DCM (10 ml), y seguido de la adición de trifosgeno (311 mg, 1,05 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta solución se le añadió N- (3,5-difluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida-3,4-d2 (520 mg, 2 mmol) y TEA (455 mg, 4,5 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se extrajo con DCM y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EA / PE = 1/3) para dar el compuesto 66 (700 mg, 86%) como un aceite de color rojo claro. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,88-6,82 (m, 2 H), 6,76 - 6,68 (m, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,48 - 4,43 (m, 2 H), 3,80 - 3,72 (m, 2 H), 3,66 - 3,63 (m, 2 H), 3,57 - 3,52 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 1,59 - 1,52 (m, 1 H), 1,18 (s, 6 H), 0,80 (q, J = 7,0 Hz, 2 H). CL-EM (m / z) 406,4 (M + H⁺).

Compuesto 67: N - ((2,5,8,11-tetraoxadodecanoil) oxi) -N- (3,5-difluorobencil) -2,2-dimetilbutanamida-3,4-d2:



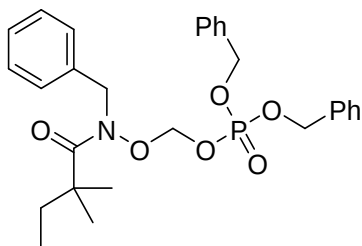
El compuesto del título 67 se preparó con un rendimiento del 8% a partir de N- (3,5-difluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida-3,4-d2 (520 mg, 2 mmol), piridina (758 mg), trifosgeno (758 mg) y 2- (2- (2-metoxietoxi) etoxi) etan-1-ol (1,3 g, 8 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 66. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,87 - 6,80 (m, 2H), 6,70 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,44 - 4,40 (m, 2H), 3,76 - 3,72 (m, 2H), 3,68 - 3,59 (m, 6H), 3,53 - 3,50 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,57-1,51 (m, 1H), 1,16 (s, 6H), 0,80-0,75 (m, 2H). CL-EM (m / z) 405,5 (M + H⁺).

Compuesto 68: N-bencil-N - ((bis (dimetilamino) fosforil) oxi) -2,2-dimetilbutanamida:



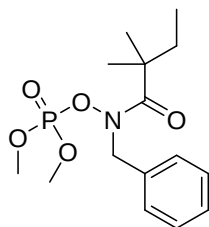
Se disolvió N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (221 mg) en 4 ml de DMF seca, se añadieron 60 mg de NaH (60% en aceite) a 0°C bajo N₂ y se agitó durante 30 min. Se añadió cloruro de N, N, N', N'-tetrametilfosfordiamídico (116 mg) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 11 h. La mezcla se inactivó con agua fría y se extrajo con EA, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto 68 (106,5 mg, 30%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,27-7,35 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,66 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,26 (s, 6 H), 0,93 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 356,4 (M + H⁺).

Compuesto 69: dibencil (((N-bencil-2,2-dimetilbutanamido) oxi) metil) fosfato:



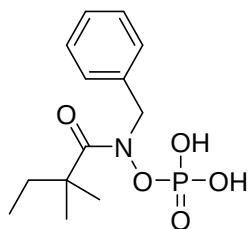
El compuesto del título 69 se preparó con un rendimiento del 28% a partir de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (221 mg, 1 mmol), piridina (758 mg), NaH (60 mg) y dibencil (clorometil) fosfato (424,7 mg, 1,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 68. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,33-7,37 (m, 10H), 7,27-7,30 (m, 5H), 5,64 (s, 1H), 5,60 (s, 1 H), 5,40 (s, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 5,09 (s, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 1,55 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,14 (s, 6 H), 0,75 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 512,6 (M + H⁺).

Compuesto 70: dimetil ((N-bencil-2,2-dimetilbutanamido) oxi) fosfonato:



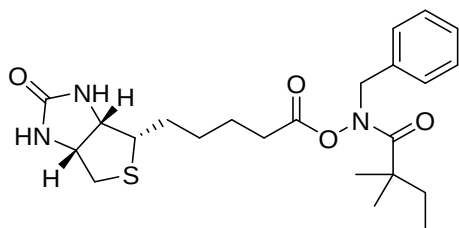
El compuesto del título 70 se preparó con un rendimiento del 56% a partir de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (221 mg, 1 mmol), fosforocloridato de dimetilo (173,38 mg, 1,2 mmol) y piridina (0,12 ml, 1,5 mmol) según al procedimiento descrito para el compuesto 50. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,28-7,37 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 1,64 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 1,21 (s, 6 H), 0,81 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 333,3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 71: ácido ((N-bencil-2,2-dimetilbutanamido) oxi) fosfónico:



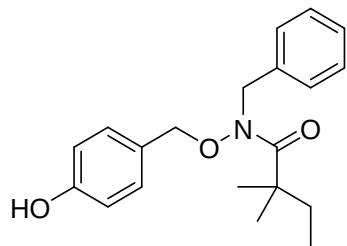
A una solución enfriada de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (318 mg, 1,44 mmol) y TEA (0,2 ml, 1,44 mmol) en 5 ml de DCM seco se le añadió tricloruro de fosforilo (0,13 ml, 1,44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se añadieron 0,5 ml de agua y se mantuvo en agitación durante 2 h. La mezcla se extrajo con DCM y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación por pre-HPLC para dar el compuesto (30 mg, 7%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.22-7.17 (m 3H), 5.04 (s, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.14 (s, 6H), 0,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 300,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 72: N-bencil-2,2-dimetil-N - ((5 - ((3aS, 4S, 6aR) -2-oxohexahidro-1H-tieno [3,4-d] imidazol-4-il) pentanoilo) oxi) butanamida:



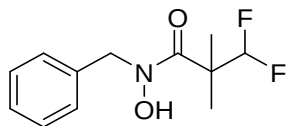
Se disolvió una mezcla de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (110,5 mg), biotina-COOH (183 mg) y clorhidrato de N- (3-dimetilaminopropil) - N'-etilcarbodiimida (191,7 mg) en seco y se añadió DMF (10 ml) y 0,45 ml de DIEA. Las mezclas de reacción se agitaron a 50 ° C durante 24 h. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación por pre-HPLC para dar el compuesto 72 (72 mg, 32%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 - 7,22 (m, 6 H), 5,56 (sa, 1 H), 4,94 (s, 2 H), 4,42 (d, J = 87,7 Hz, 2 H), 3,13 (sa, 1 H), 2,93 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 2,75 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 2,36 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,67 (sa, 4 H), 1,60 - 1,55 (m, 2H), 1,44 (sa, 2H), 1,20 (s, 6H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H). CL-EM (m / z) 448,6 (M + H ⁺).

Compuesto 73: N-bencil-N - ((4-hidroxibencil) oxi) -2,2-dimetilbutanamida:



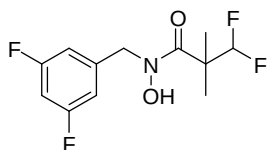
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (330 mg) y DMF seco (10 ml). A esta mezcla se le añadió NaH (120 mg, 60% en aceite). Las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min, y seguidas de la adición de acetato de 4- (bromometil) fenilo (510 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y 40 ° C durante 30 min, luego se añadió 1 ml de agua y se agitó durante 2 h. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Purificación mediante columna de gel de sílice (EA / PE = 1/6) para dar el compuesto 73 (300 mg, 61,4%) como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 - 7,25 (m, 4 H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 1,64 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,21 (s, 5 H), 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 328,4 (M + H ⁺).

Compuesto 74: N-bencil-3,3-difluoro-N-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida:



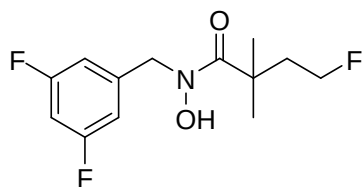
El compuesto del título 74 se preparó con un rendimiento del 53% a partir de clorhidrato de n-bencilhidroxilamina (127 mg), ácido 3,3-difluoro-2,2-dimetilpropanoico (110 mg) y cloruro de oxalilo (152 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para compuesto 32. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.34-7.41 (m, 3H), 7.29-7.32 (m, 2H), 6.27 (t, J = 56.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 1.38 (t, J = 1,2 Hz, 6 H). CL-EM (m / z) 244,3 (M + H⁺).

Compuesto 75: N- (3,5-difluorobencil) -3,3-difluoro-N-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida:



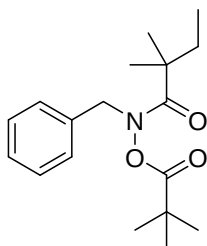
El compuesto del título 75 se preparó con un rendimiento del 50% a partir de N- (3,5-difluorobencil) hidroxilamina (127 mg), ácido 3,3-difluoro-2,2-dimetilpropanoico (110 mg) y cloruro de oxalilo (152 mg), según el procedimiento descrito para el compuesto 32. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,82-6,86 (m, 2H), 6,74-6,81 (m, 1H), 6,25 (t, J = 56,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 2 H), 1,39 (t, J = 1,2 Hz, 6 H). CL-EM (m / z) 280,2 (M + H⁺).

Compuesto 76: N- (3,5-difluorobencil) -4-fluoro-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida:



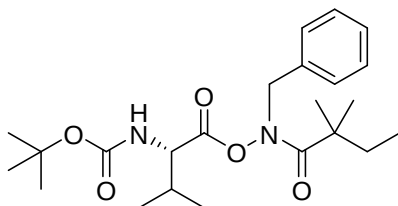
El compuesto del título 76 se preparó con un rendimiento del 50% a partir de N- (3,5-difluorobencil) hidroxilamina (361 mg), ácido 3,3-difluoro-2,2-dimetilpropanoico (330 mg) y cloruro de oxalilo (343 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 32. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,85 - 6,79 (m, 2H), 6,72 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,62 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,50 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 2,15 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 2,08 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 1,33 (s, 6 H). CL-EM (m / z) 276,3 (M + H⁺).

Compuesto 77: N-bencil-2,2-dimetil-N- (pivaloiloxi) butanamida:



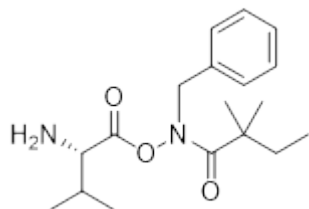
El compuesto del título 77 se preparó con un rendimiento del 66% a partir de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (221 mg, 1 mmol), cloruro de pivalóilo (144 mg, 1,2 mmol) y piridina (0,12 ml, 1,5 mmol) según al procedimiento descrito para el compuesto 50. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.25 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 5.70 (s, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 1.55 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.17 (s, 5 H), 1.14 (s, 8 H), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 306,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 79: (S) - (1 - ((N-bencil-2,2-dimetilbutanamido) oxi) -3-metil-1-oxobutan-2-il) carbamato de terc-butilo:



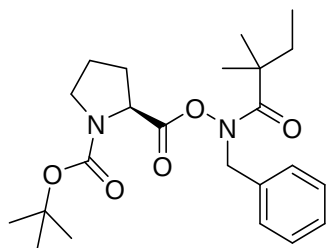
Una mezcla de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (221 mg, 1 mmol, 1 eq), N-Boc-L-valina (239,36 mg, 1,1 mmol, 1,1 eq), DCC (247,6 mg, 1,2 mmol) y se agitó DMAP (24,4 mg, 0,2 mmol, 0,2 eq) en DCM seco (10 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se extrajo con DCM y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EA / PE = 1/5) para dar el compuesto 79. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,26 (dd, $J = 2,5, 0,9$ Hz, 1H) , 5,20 (d, $J = 15,7$ Hz, 1 H), 4,87 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,69 (d, $J = 15,6$ Hz, 1 H), 4,32 (dd, $J = 9,7, 4,8$ Hz, 1 H) , 2,00 (dd, $J = 11,7, 6,8$ Hz, 1 H), 1,66 - 1,54 (m, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 1,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 6 H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 0,86 - 0,80 (m, 5 H). CL-EM (m / z) 421,6 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 80: N - ((L-valil) oxi) -N-bencil-2,2-dimetilbutanamida:



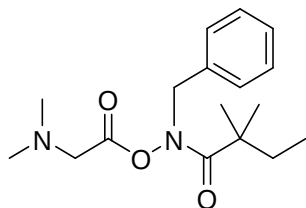
A una solución del compuesto (200 mg) que se disolvió en DCM (4 ml) a 0°C se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el producto 80. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,22 (m, 5H), 5,17 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 4,69 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 3,28 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 1,88 (ddd, J = 13,7, 11,8, 6,8 Hz, 2H), 1,70 - 1,49 (m, 3H), 1,22 - 1,15 (m, 6H), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 321,4 (M + H⁺).

Compuesto 81: (S) -2 - (((N-bencil-2,2-dimetilbutanamido) oxi) carbonil) pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo:



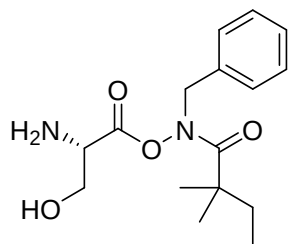
El compuesto del título 81 se preparó con un rendimiento del 35% a partir de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (221 mg, 1 mmol), Boc-prolina (236,7 mg, 1,1 mmol), DCC (247,6 mg, 1,2 mmol) y DMAP. (24,4 mg, 0,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 79. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,29 (m, 5H), 4,94 (s, 2H), 4,41 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1 H), 3,48 - 3,41 (m, 2 H), 2,14-2,04 (m, 2 H), 1,86-1,76 (m, 2 H), 1,65-1,56 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,21 (s, 6 H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 419,5 (M + H⁺).

Compuesto 82: N-bencil-N - ((dimetilglicil) oxi) -2,2-dimetilbutanamida:



El compuesto del título 82 se preparó con un rendimiento del 35% a partir de N-bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (221 mg, 1 mmol), dimetilglicina (153,5 mg, 1,1 mmol), DCC (247,6 mg, 1,2 mmol) y DMAP (24,4 mg, 0,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 79. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 - 7,27 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 3,30 (s, 2 H), 2,45 (s, 6 H), 1,57 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,20 (s, 6 H), 0,86 (t, J = 7,5 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 307,4 (M + H $^+$).

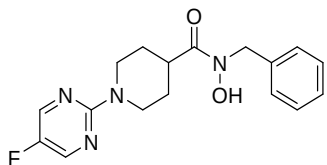
Compuesto 83: N - ((L-seril) oxi) -N-bencil-2,2-dimetilbutanamida:



(S) - (1 - ((N-bencil-2,2-dimetilbutanamido) oxi) -3- (terc-butoxi) -1-oxopropan-2-il) carbamato de terc-butilo se preparó con un rendimiento del 35% a partir de N -bencil-N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (221 mg, 1 mmol), Boc-L-Ser (^tBu) -OH (574,8 mg, 2,2 mmol), EDCI (460 mg, 2,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 79.

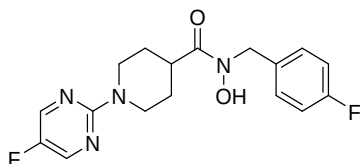
El compuesto N-Boc anterior (200 mg) se disolvió en DCM (4 ml) a 0°C y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar el producto 83. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,25 (m, 5H), 5.04 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 4.03 - 3.88 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 2 H), 1,19 (s, 6 H), 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 3 H). CL-EM (m / z) 309,4 (M + H $^+$).

Compuesto 84: N-bencil-1- (5-fluoropirimidin-2-il) -N-hidroxipiperidina-4-carboxamida:



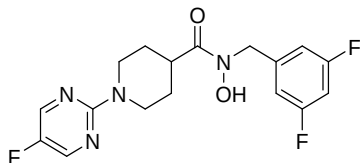
El compuesto del título 84 se preparó con un rendimiento del 42% a partir de clorhidrato de n-bencilhidroxilamina (137 mg), ácido 1- (5-fluoropirimidin-2-il) piperidin-4-carboxílico (195 mg) y cloruro de oxalilo (163 mg) según al procedimiento descrito para el compuesto 32. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,19 (s, 2H), 7,30-7,42 (m, 5H), 4,81-4,95 (m, 2H), 4,70 (d, $J = 12,8$ Hz, 2 H), 2,85-3,02 (m, 2 H), 2,61-2,82 (m, 1 H), 1,75-1,92 (m, 4 H). CL-EM (m / z) 331,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto 85: N- (4-fluorobencil) -1- (5-fluoropirimidin-2-il) -N-hidroxipiperidina-4-carboxamida:



El compuesto del título 85 se preparó con un rendimiento del 40% a partir de N- (4-fluorobencil) hidroxilamina (106 mg), ácido 1- (5-fluoropirimidin-2-il) piperidin-4-carboxílico (200 mg) y cloruro de oxalilo (169 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 32. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 4.83 (s, 2 H), 4,70 (d, $J = 13,6$ Hz, 2 H), 3,09 - 2,88 (m, 3 H), 1,96 - 1,69 (m, 4 H). CL-EM (m / z) 349,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

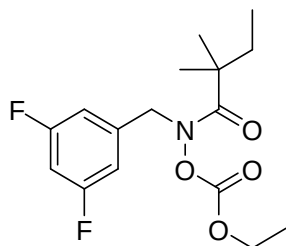
Compuesto 86: N- (3,5-difluorobencil) -1- (5-fluoropirimidin-2-il) -N-hidroxipiperidin-4-carboxamida:



El compuesto del título 86 se preparó con un rendimiento del 38% a partir de N- (3,5-difluorobencil) hidroxilamina (119 mg), ácido 1- (5-fluoropirimidin-2-il) piperidin-4-carboxílico (200 mg) y ácido oxalil cloruro (169 mg) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 32. RMN ^1H (400 MHz,

CDCl₃) δ 8,18 (s, 2H), 6,78-6,72 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 6,78-6,72 (m, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 4,70 (d, J = 13,6 Hz, 2 H), 3,04 - 2,86 (m, 3 H), 1,90-1,70 (m, 4 H). CL-EM (m/z) 367,4 (M+H⁺).

Compuesto 87: N- (3,5-difluorobencil) -N - ((etoxicarbonil) oxi) -2,2-dimetilbutanamida:



El compuesto del título 87 se preparó con un rendimiento del 87% a partir de N- (3,5-difluorobencil) -N-hidroxi-2,2-dimetilbutanamida (500 mg), carbonocloridato de etilo (232,24 mg), TEA (0,5 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 50. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,87 - 6,77 (m, 2H), 6,70 (ddd, J = 8,9, 5,6, 2,3 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,56 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,17 (s, 6 H), 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 3 H)). CL-EM (m / z) 330,4 (M + H⁺).

Farmacología in vivo:

Efecto en el modelo de ratón EAE:

Se estableció un modelo de EAE de ratón de esclerosis múltiple, inmunizando ratones C57 / BL6 con MOG35-55 (aminoácidos 35-55 de la glicoproteína de oligodendrocitos de mielina) para inducir una reacción autoinmune a la mielina del SNC. La reacción inmunitaria daña la mielina y, posteriormente, las neuronas, lo que provoca la parálisis del animal.

SIR1-365 se administró con alimentos a 10 g / kg y se utilizó FTY-720 como control positivo. Los ratones se alimentaron con agua potable que contenía FTY-720 o con pienso que contenía SIR1-365 2 días antes de la primera inmunización durante 28 días consecutivos. La puntuación comenzó el día 8 después de la primera inmunización. Los resultados indicaron que SIR1-365 redujo significativamente la puntuación de la enfermedad en ratones EAE.

Los resultados de los estudios patológicos indicaron que la destrucción de la mielina de la médula espinal estaba protegida por SIR1-365. Se seccionaron tres regiones diferentes de la médula espinal y se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E), y se puntuaron y cuantificaron los daños de la médula espinal. La alimentación con SIR1-365 que contenía alimentos protegió el daño de la médula espinal inducido por una reacción autoinmune

en el modelo EAE. La alimentación con SIR1-365 con 10 g / kg de alimento (10 g de compuesto por kilogramo de alimento) redujo significativamente el daño de la mielina inducido por EAE y la parálisis animal.

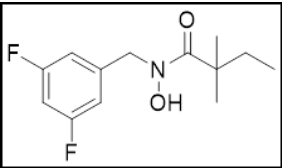
Conclusión: En un modelo de esclerosis múltiple de ratón, SIR1-365 demostró una reducción sustancial del daño de la mielina inducido por la autoinmunidad.

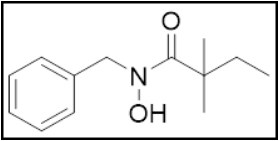
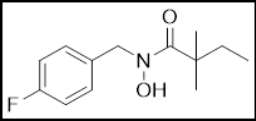
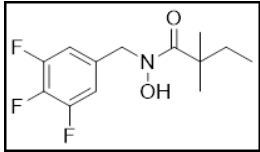
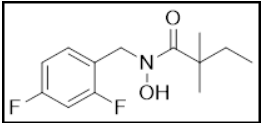
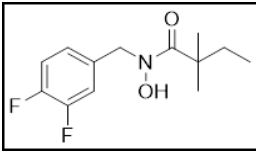
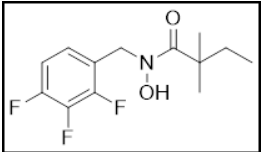
Efecto en el ratón Modelo SIRS:

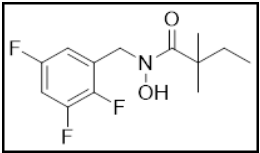
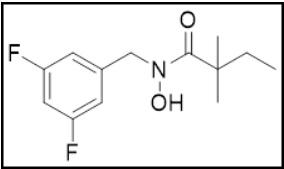
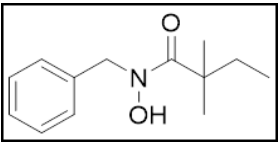
La sepsis precedida por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es una de las principales causas de muerte en pacientes críticamente enfermos. El TNF- α funciona como un mediador clave en la patogénesis del SIRS mediante la inducción de la necroptosis del hígado mediada por RIP1-RIP3. El bloqueo de la actividad quinasa de RIP1, ya sea genéticamente o por un inhibidor selectivo, previno el SIRS inducido por TNF- α en ratones.

Se administró SIR1-365 como una dosis única por sonda oral a 3 dosis diferentes: 1, 3 y 10 mg / kg a ratones C57BI / 6J. El TNF- α se administró por vía intravenosa 2 minutos después de la administración de SIR1-365. El 87,5% (7 de 8) de los ratones en el grupo de control (con vehículo) murieron dentro de las 36 horas, mientras que el 50% (4 de 8) de los ratones que recibieron SIR1-365 a 1 mg / kg y el 25% (2 de 8) de los ratones que recibieron SIR1 -365 a 3 mg / kg murieron en el mismo período. Sin embargo, 10 mg / kg de SIR1-365 evitaron completamente la mortalidad causada por SIRS.

Conclusión: En ratones C57BI / 6J, la administración oral de SIR1-365 previno la mortalidad inducida por TNF α de una manera dependiente de la dosis, con prevención completa a una dosis de 10 mg / kg.

Compuesto ID	Compuesto No WO2016/101885	Estructura	EC50/nM (HT-29)	Microsoma de hígado humano	Microsoma de hígado de rata	Microsoma de hígado de ratón	Microsoma de hígado de perro	Microsoma de hígado de mono
				T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)
SIR1-365	13 PCT/CN2018/116555		28	228	20	17	2	5

SIR1-165	92		25	204	25	32	7	3
SIR1-181	94		64	178	37	24	NA	NA
SIR1-186	99		46	64	21	6	NA	NA
SIR1-179	96		197	198	28	23	NA	NA
SIR1-180	95		55	107	29	11	NA	NA
SIR1-184	97		272	36	19	12	NA	NA

SIR1-176	93		65	67	22	9	NA	NA
Compuesto ID	Compuesto o No WO2016/101885	Estructura	EC50/nM (HT-29)	Estabilidad de los hepatocitos				
				Humanos	Ratas	Ratones	Perros	Monos
				T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)	T _{1/2} (min)
SIR1-365	13 PCT/CN2018/116555		28	152	28	20	13	25
SIR1-165	92		25	73	14	24	14	19

Compue sto No	SIR1-165				SIR1-365									SIR1-181		
Especies	Ratón	Rat a	Perr o	Mono	Ratón		Rata	Perro			Mono			Ratón	Rata	Perro
Dosis (IV) (mg/kg)	2	2	3	2	2		2	2			2			2		5
T _{1/2} (h)	3.1	0.3	1.2	0.77	0.29		0.59	1.02			1.12			0.595		2
AUC _{0-inf} (ng·h/ml)	323	520	1963	1940	489		540	1840			1760			522		3210

Vd _{ss} (L/kg)	3.08	1.2	1.24	0.86	1.7		1.9		0.73			0.93			3.28		1.8
CL(mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	103	64	25.6	17.6	68.2		61.7		18.5			19.3			63.71		25.9
Dosis (PO) (mg/kg)	10	10	10	10	10	40	20	60	10	60	150	30	100	200	10	10	10
T _{1/2} (h)	1.6	0.8	1.35	0.73	0.48	0.83	1.4	1.2	7.15	5.65	11.9	1.50	1.77	2.16	0.513	0.54 ₁	4.6
C _{max} (ng/ml)	249	148	171	185	1004	5423	1571	4906	981	938	2443	3730	10700	20600	2850	32.3	195
AUC _{0-t} (ng·h/ml)	349	214	126	374	823	5409	1576	7525	1320	2050	7232	6930	41600	87200	1737	24.3	147.9
F(%)	21.6	1.2	1.95	2.6	33.7	55.4	39.4	62.8	14.9	4.06	5.33	26.3	47.5	49.5	66.6	NA	2.5

